

**DENSITOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
INAKTIVITÄTSOSTEOPOROSE
IM KINDESALTER UND DEREN MEDIKAMENTÖSE
BEEINFLUSSBARKEIT**

Detlef Adelt

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
(Direktor Prof. Dr. W. Ch. Hecker)
der Universitätskinderklinik München
im Dr. von Hauner'schen Kinderspital

DENSITOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
INAKTIVITÄTSOSTEOPOROSE IM KINDES-
ALTER UND DEREN MEDIKAMENTÖSE BE-
EINFLUSSBARKEIT

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde im
Medizinischen Fachbereich

verfaßt und dem Fachbereich
Medizin der
Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Detlef Adelt

aus Windach

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.3.1978



INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

I.	Einleitung	3
II.	Physiologie und Pathologie des Knochen- gewebes und des Knochenstoffwechsels	5
1.	Anatomische Vorbemerkungen	5
1.1.	Zelluläre Elemente	5
A.	Osteoblasten und Osteozyten	5
B.	Osteoklasten	9
1.2.	Kollagen, organische Substanz	11
1.3.	Hydroxylapatit, anorganische Substanz	14
2.	Mineralisation und Verkalkung	16
3.	Knochenwachstum und Knochenumbau	23
4.	Phosphatresorption und Exkretion	26
5.	Kalziumresorption und Exkretion	28
6.	Regulation des Kalziumstoffwechsels und des Knochenumbaues	32
III.	Fraktur und Frakturheilung	40
IV.	Osteomalazie	46
V.	Überblick der Osteoporosen	48
VI.	Inaktivitätsosteoporose	50
VII.	Problemstellung und Zielsetzung	53
VIII.	Eigene Untersuchungen	57
1.	Untersuchungsmethode	57
2.	Messvorrichtung und Messvorgang	58

3.	Knochenmesstellen und Vorunter-	63
	suchungen	
4.	Behandlungsplan	66
5.	Methodik und Patientengut	68
IX.	Ergebnisse	70
1.	Mineralgehaltsbestimmung an unbe-	70
	handelten Kindern	
2.	Mineralgehaltsbestimmung an behan-	74
	delten Kindern	
3.	Statistische Auswertung	79
4.	Vergleichende Ergebnisse unter	81
	Verum - Placebo Behandlung	
X.	Diskussion	84
XI.	Zusammenfassung	92
XII.	Literaturverzeichnis	95
	Lebenslauf	104

I. EINLEITUNG

Seit langem ist bekannt, daß sich in jeder stillgelegten Gliedmaße regelmäßig und unmittelbar nach Beginn einer Ruhigstellung eine Osteoporose entwickelt (WOLFF 1884). Das Ausmaß und die Schwere der Osteoporose ist von der Intensität des Knochenumbaus und von der Dauer der Immobilisation abhängig. Bei einer mangelhaften piezoelektrischen Skelettstimulierung kommt es zur Hemmung und Verminderung der Osteoblasten und zur gesteigerten Tätigkeit der Osteoklasten. Die Ruhigstellung der Muskulatur führt zur Gefäßdilatation im Periost, wodurch ein massiver osteoklastischer Abbau ausgelöst wird. Dieser Mechanismus scheint besonders im Zustand der Schwerelosigkeit von Bedeutung zu sein, wie rasch auftretende Osteoporosen mit Schenkelhalsfrakturen bei Astronauten gezeigt haben (SIEGENTHALER 1973).

Systematische Untersuchungen über Auswirkungen kürzerer und längerer Immobilisationen auf das kindliche Skelett wurden erstmals von ENGERT et al. (1976) gammastrahlenabsorptiometrisch durchgeführt, wenngleich Knochenatrophien, Spontanfrakturen und Epiphysendeformierungen sowie Konkrementablagerungen in den Harnwegen klinisch mehr oder weniger gehäuft

seit langem zu beobachten waren. Die Untersuchungen von ENGERT zeigen, daß nach einer Immobilisation von 12/13 Wochen in der Extremitätenperipherie Mineral- und Spongiosaverluste von max. 35 % und nach längeren Ruhigstellungszeiten von 50 % auftreten, die erst nach ca. 5 Jahren wieder ausgeglichen sind. Da durch eine Verkürzung jeder Immobilisationsdauer eine Osteoporose nur zum Teil hingehalten werden kann, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Möglichkeit einer medikamentösen Beeinflußbarkeit zu untersuchen.

II. PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DES KNOCHENGEWEBES UND DES KNOCHENSTOFFWECHSELS

1. Anatomische Vorbemerkungen

1.1. Zelluläre Elemente

A. OSTEOBLASTEN UND OSTEOZYTEN

Der zelluläre Anteil des Knochengewebes setzt sich aus Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten zusammen. Die Osteoblasten bilden die Knochenmatrix, das Osteoid.

In der Spongiosa beträgt der Anteil des Osteoids an der Gesamtoberfläche etwa 15 - 20 % (VITALI 1970). Es besteht im wesentlichen aus Kollagenfasern und Mucopolysacchariden. Die Osteoblasten entwickeln sich aus undifferenzierten Mutterzellen des Mesenchyms, des Knochenmarkes, der inneren Schicht des Periosts sowie des lockeren Gefäßbindegewebes. Sie liegen als platte oder kubische Zellräume an den Oberflächen der Knochen trabekel und besitzen die Fähigkeit, Knochengrundsubstanz zu produzieren. Wahrscheinlich bilden die Osteoblasten auch die Kristallisationskeime, die für die spätere Mineralisation erforderlich sind. Sie sind große Zellen, die

reich an Ergastoplasma, Ribosomen, Mitochondrien, β -Glukoronsäure und alkalischer Phosphatase sind (WALLRAFF 1967). Die Zahl der Osteoblasten wird durch die Teilung der vorhandenen und durch das Hinzukommen anderer Mesenchymzellen vermehrt. Infolge fortschreitender Ausscheidung von Interzellulärsubstanz entstehen vorerst kalkfreie, nur aus Interzellulärsubstanz und darin eingeschlossenen Osteozyten zusammengesetzte Knochentrabekel. Weitere Osteoblasten legen sich von außen an diese Bälkchen an und vergrößern sie durch weiteres Sezernieren von Interzellulärsubstanz. Dabei rücken die Osteoblasten auseinander, ohne jedoch ihren Zusammenhang ganz zu verlieren. Sie haben eine ungefähr 8 Tage andauernde Funktionsdauer, bei der ein Osteoblast ca. $1200 \mu^3$ Knochenmatrix produziert. Das entspricht etwa dem 100fachen seines Zellvolumens (VITTALI 1970). Nach dieser aktiven Phase stellen die Osteoblasten allmählich ihre Tätigkeit ein und werden im Knochen eingemauert zu Osteozyten. Sie sind durch ein vielfältiges System von in feinsten Kanälchen gelagerten Ausläufern miteinander verbunden. Dank dieser zytoplasmatischen Ausläufer besteht eine große Austauschoberfläche zwischen dem Gewebe und den Zellen. In diesen

verschiedenen Kompartimenten befindet sich ein Raum von unterschiedlichem Volumen, in welchem die extrazelluläre Knochenflüssigkeit zirkuliert. Man weiß nicht, wodurch diese Flüssigkeit mobilisiert wird, aber es wäre möglich, daß der Wechsel der Kontraktionen und Dilatationen der Osteozyten die Fluktuationen der periosteozytären Flüssigkeit bewirkt (RASMUSSEN 1974, BORDIER 1975). Lange wurden die histologischen Anzeichen der Osteozytenaktivität verkannt. Die Enzymsekretionen der Osteozyten zeigen, daß diese ein bestimmtes Volumen Knochengewebe der unmittelbaren Umgebung ihres Hohlraumes resorbieren können. Dieses Phänomen ist als periosteozytäre Osteolyse bezeichnet worden (BELANGER 1965, ROBICHON et al 1965), die die Resorption vergrößert, sodaß die Ränder der Lakunen zackig und unregelmäßig werden und diese damit ein ähnliches Aussehen erhalten, wie die von den Osteoklasten entlang der Oberfläche der Knochentrabekel gegrabenen Howshipschen Lakunen. Bei gesunden Menschen jeden Alters haben 3 - 4 % der Osteozytenlakunen ein derartiges Aussehen (BORDIER 1972, TUN CHOT 1972).

Die periosteozytäre Osteolyse ist stark vom Nebenschilddrüsenhormon (TCT) abhängig. Schon ein geringer Überschuß an TCT erhöht die Häufigkeit und das Ausmaß dieser Osteolyse (7 - 14 %) deutlich, während die Zahl der Osteoklasten sich noch nicht verändert hat. Umgekehrt kommt es beim Fehlen des TCT zu einer signifikanten Abnahme der durchschnittlichen Häufigkeit periosteozytärer Osteolyse (0,5 - 1,5 % der Lakunen) BELANGER 1965, ROBICHON et al. 1965). Die entscheidende und lebenswichtige Bedeutung der Osteozyten liegt in der Steuerung des Ca^{++} und PO_4^{4--} Austausches zwischen Knochen- und Körperflüssigkeit. Sie mobilisieren bei Bedarf Knochenmaterial und lagern überschüssige Kalzium- und Phosphationen im Knochengewebe ab.

Die an der Oberfläche liegenden Osteoblasten bleiben in inaktiver Form liegen. Sie unterhalten zwar noch einen regen Stoffwechsel, worauf der Einschluß von Granula, Vakuolen und Fett in ihren Zelleibern schließen läßt. Sie besitzen aber kaum noch Mitochondrien und Fermente, was wiederum auf eine geringe Aktivität hinweist (WALLRAFF 1967). Das weitere Wachstum des Knochen-trabekels geschieht appositionell durch neue aktive Osteoblasten.

B. OSTEOKLASTEN

Eine andere Funktion als die Osteoblasten haben die Osteoklasten, sie bauen den Knochen ab und sind die Antagonisten der Osteoblasten. Es handelt sich in der Regel um große, mehrkernige (5-20) Zellen unterschiedlichen Ursprunges. Sie können wahrscheinlich aus Retikulumzellen des Knochenmarkes, ebenso wie durch Fusion von Osteoblasten, ja vielleicht sogar von freigelegten Osteozyten entstehen oder aus dem lockeren Gefäßbindegewebe hervorgehen (JESSERER 1971). Die Osteoklasten haben ein lockeres Zytoplasma mit vielen multiplen Mitochondrien und einem spärlichen, granulären, endoplasmatischen Retikulum; dennoch weisen sie zahlreiche Anhäufungen freier Ribosomen im Grundplasma auf (WALLRAFF 1967). Über die Lebensdauer und Leistung der Osteoklasten werden verschiedene Auffassungen vertreten. VITTALI hält eine zweitägige Lebensdauer, BORDIER dagegen eine von Tagen bis zu mehreren Wochen für wahrscheinlich. JESSERER gibt darüberhinaus an, daß ein Osteoklast in seiner wenige Tage dauernden Lebenszeit soviel Knochengewebe zerstören könne, wie etwa zehn Osteoblasten zu bilden vermögen.

Nach VITTALI (1970) wird die Syntheseleistung von 100 Osteoblasten durch einen Osteoklasten aufgewogen. Fest steht, daß sich die Osteoklasten auf der Knochenoberfläche dahinbewegen und dabei mit feinen, bürstenförmigen Zytoplasmazungen zwischen die Kollagenfasern der Knochenmatrix eindringen und den so aufgeschlossenen, mineralisierten Knochen abbauen. Dabei entstehen die charakteristischen Gruben, die sogenannten Howshipschen Lakunen. Das zu entfernende Knochenmaterial wird durch Proteolyse abgebaut. Wahrscheinlich spielt hier die Kollagenase eine große Rolle, da das Enzym bei niedrigem pH-Wert aktiv ist. Im sauren pH-Bereich erfolgt zugleich auch die Auflösung der Apatitkristalle. Ferner wurden in Gewebekulturen Spaltprodukte des Kollagen gefunden (VITTALI 1970). Die lokale Azidität wird durch eine von der Zelle produzierten Säure eingestellt. Letztlich ist aber noch nicht völlig geklärt, welche Kriterien Voraussetzung für den Abbau bestimmter Knochenpartien sind.

1.2. KOLLAGEN

Die Knochensubstanz besteht aus organischen und anorganischen Substanzen.

Der wichtigste organische Baustein ist das Kollagen. Es ist in Wasser, verdünnten Säuren und Laugen unlöslich und in nativer Form sogar gegenüber proteolytischen Enzymen resistent. Mit einem Gehalt von 30 % Glycin, 12 - 14 % Hydroxyprolin und 12 % Prolin weist es eine charakteristische, bei Säugetieren relativ konstante Aminosäurezusammensetzung auf. Bei der Kollagenbiosynthese in der Zelle wird zuerst das hydroxyprolinfreie Protokollagen gebildet. Das Prolin ist hier die obligatorische Stoffwechselvorstufe für das Hydroxyprolin.

Die Hydroxylierung erfolgt erst nach Inkorporation des Prolins in das Protein. Bei dieser Hydroxylierung erscheint ein Sauerstoffatom in der Hydroxylgruppe, das andere reagiert mit Wasserstoff zu Wasser. Wasserstoffdonator ist hier die Ascorbinsäure. Die Abhängigkeit dieser Hydroxylierungsreaktion von Sauerstoff und Ascorbat erklärt, warum Störungen der Kollagenbiosynthese bei Sauerstoff-, bzw. Vitamin C-Mangel eintreten können.

Nach der Inkorporation in das Protein kommt es zur spontanen Assoziation dreier Polypeptidketten, zum sogenannten Tropokollagen. In ihm sind alle drei

Polypeptidketten zu einer rechtsdrehenden Spirale verdrillt. Das Tropokollagen ist die Endstufe der intrazellulären Biosynthese und ist noch neutralsalzlöslich. Es wird nun von den ergastoplasmatischen Zisternen in den Extrazellulärraum sezerniert. Hier lagern sich die Makromoleküle Seit zu Seit und End zu End an und vernetzen sich.

Für die Mineralisationsfähigkeit des Kollagens scheint es nach VITTALI (1970) wichtig zu sein, daß sich die Tropokollageneinheiten um ein Viertel ihrer Länge versetzt aneinander lagern und somit die Kollagenfilamente bilden. Bei anderen Lagerungstypen des Kollagens findet keine Verkalkung statt (VITTALI 1970).

Mehrere dieser Kollagenfibrillen vereinigen sich dann zu Kollagenfasern, die in eine Kittsubstanz eingebettet werden. Diese Kittsubstanz besteht im wesentlichen aus Polysacchariden, Phospholipiden und Proteinen. Sie alle besitzen im Molekül zahlreiche organische Basen und Säuren, welche bei unterschiedlichen pH-Werten verschieden stark dissoziieren.

Aufgrund dieser Ladungen wird das Makromolekül von einer dichten Ionenwolke, die sich je nach pH-Wert verändert, umgeben. Sie bestimmt den Gelzustand und damit die Permeabilität der Polysaccharide. Der Transport der einzelnen Stoffwechselprodukte verläuft

demnach in der Knochensubstanz in einem differenten, porösen System und nicht in einer freien Diffusion. Ferner wächst mit der Wertigkeit auch die Affinität der Ionen der Polysaccharide an das Kolloid. Mit ansteigender Konzentration der zweiwertigen Ionen nimmt dagegen der Polysaccharid-Gelzustand rasch ab.

Dadurch kann aber in diesem geschlossenen System die Konzentration der gebundenen Ionen beträchtlich ansteigen. Das wiederum ist äußerst wichtig für den Verkalkungsmechanismus.

1.3. HYDROXYLAPATIT

Der anorganische Baustein der Knochensubstanz ist im wesentlichen der Hydroxylapatit sowie Spuren von Okta-kalziumphosphat als Vorstufe des Hydroxylapatits und Kalzium-, Magnesium- und Manganverbindungen sowie Natriumcitrat und -carbonat. Hydroxylapatit hat die Summenformel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ und bildet hexagonale Kristalle mit einer Größe von $200 \times 30 \times 70 \text{ \AA}$. Sie sind extrazellulär lokalisiert und mit einer Längsachse parallel zu den kollagenen Fasern des Knochens ausgerichtet. Der Apatit stellt aufgrund seiner großen Oberfläche ($200 \text{ m}^2/\text{g}$) besonders im Bereich der Epiphysen und der Spongiosa des Knochens eine labile Phase dar, die einem ständigen Stoffaustausch, also einer Mobilisierung unterliegt. Der Diskrepanz zwischen Größe und Oberfläche des Hydroxylapatits wegen findet sich eine elektrostatische Oberflächenasymetrie mit einer großen Hydratationsschale, die bis zu 80 % des Kristallgewichtes erreichen kann (VITALI 1970).

Ähnlich wie bei den Polysacchariden, die ja Polyelektrolyte sind, können auch hier verschiedene Ionen infolge der größeren Dichte die Hydratationsschale durchwandern, wobei sie dabei immobilisiert werden. Bestimmte Ionen, wie z. B. Kalzium, Carbonat, Citrat usw. können sogar aufgrund der elektrostatischen Kräfte nicht nur eine

lockere Adsorption, sondern eine fixe Akkretion eingehen. Sie sind nur durch eine Zerstörung der Apatitkristalle und durch einen Abbau der sie enthaltenden Grundsubstanz herauszulösen. Andere Verhältnisse finden sich bei den Kalziumionen, die nur eine lockere Adsorption durch die Hydroxylgruppen erfahren haben. Sie unterstehen der Kontrolle des Nebenschilddrüsenhormones und des Thyreocalcitonins und sind jederzeit wieder in Freiheit zu setzen und zu verstoffwechseln. Der Hydroxylapatit kann außerdem an der Kristalloberfläche bis zu 1 % seines Gewichtes an Natrium absorbieren. Dieses Natrium bildet ein Reservoir, das bei Acidose vermindert, bei Alkalose vergrößert wird. Auch Schwermetalle, wie z. B. Blei, Radium, Uran und Strontium, können in den Apatit eingebaut werden. So werden also Ionen, die nicht unbedingt zum Aufbau des Knochenmaterials benötigt werden, im Knochen angereichert. Daher kann der Knochen als Puffer- bzw. als Fremdionenspeicher betrachtet werden.

2. MINERALISATION UND VERKALKUNG

Für die Mineralisation der organischen Grundsubstanz des Knochens ist eine Reifung der Matrix (Polymerisation der Proteoglykane, Bündelung der Kollagenfibrillen usw.) nötig, die etwa 10 Tage dauert.

Dadurch entsteht in der Nähe der Osteoblasten eine Hemmzone, die eine Verkalkung erst in 6 - 10 μ Entfernung von der Zelle zuläßt.

Im Anschluß an den Osteoidsaum findet sich eine 4 μ breite, präparatorische Verkalkungszone und erst 10 μ von der Zelle entfernt ist die organische Matrix verkalkt. Unter dem Einfluß des bereits mineralisierten Knochengewebes kommt es nach dem Auftreten von Kristallisationskeimen in der präparatorischen Verkalkungszone zu einem raschen Wachstum der Hydroxylapatitkristalle, sodaß innerhalb von 3 - 4 Tagen das Osteoid bis zu 70 % des Endgehaltes verkalkt. Die weitere Mineralisation geht anschließend viel langsamer vor sich. Die Verkalkung des Knochens ist an die Funktion der Osteoblasten gebunden, die sich aktiv am Kalziumtransport aus dem Blutstrom in die Knochenmatrix beteiligen und die alkalische Phosphatase bilden. Dieses Enzym entfernt den Inhibitor der Verkalkung, das Pyrophosphat, aus der organischen Matrix und ermöglicht dadurch die Präzipitation zu Hydroxylapatit. Wie aber die Knochen-

gewebsmineralisation im einzelnen abläuft, ist trotz vielfältiger Untersuchungen noch immer nicht ganz geklärt.

Der Nachweis von alkalischer Phosphatase, insbesondere der Phosphatmonoesterase, führt zur "Fermenttheorie". Die Phosphatase soll dabei aus der extrazellulären Flüssigkeit Phosphat abspalten, welches sich mit Kalzium verbindet und als Phosphat niederschlägt. Das erste schwerlösliche Salz wäre demnach das sekundäre Kalziumphosphat, dessen Löslichkeitsprodukt $3,4 \times 10^{-6}$ beträgt. Das Ionenprodukt von Kalzium⁺⁺ und HPO_4^{--} in der extrazellulären Flüssigkeit beträgt $1,5 \times 10^{-6}$, überschreitet also nicht das Löslichkeitsprodukt des sekundären Kalziumphosphats. Eine spontane Ausfällung ist also in der extrazellulären Flüssigkeit unmöglich (FLEISCH 1964). ROBINSON schreibt dagegen den Phosphatasen eine hauptsächlich synthetische Aufgabe zu. Am Ort der Verkalkung bilden sie Phosphatasen, die durch erneute Spaltung die erforderliche Übersättigung der örtlichen Gewebsflüssigkeit bewerkstelligen. GOODMAN (1972) konnte in der Rattenepiphyse eine Phosphorylase, also ein esterbildendes Ferment nachweisen. Damit wurde die Theorie von ROBINSON (1967) untermauert. Da jedoch in verknöchertem Gewebe weder organisch gebundenes Esterphosphat als Substrat der alkalischen Phosphatase in nennenswerter Konzentration vorhanden ist, noch die für eine primäre Apatitbildung

aus Kalzium und organischem Phosphat notwendigen Konzentrationen erreicht werden, ist auch diese Theorie kaum haltbar. Dazu kommt, daß nach FOURMAN (1968) der Gehalt des Plasmas an Phosphatesteren nie so hoch ist, um das Ionenprodukt von Kalzium und Phosphat auf den Präzipitationspunkt zu erhöhen.

FLEISCH (1964) stellt fest, daß die Löslichkeit des Apatits in wässriger Lösung bei einem Ionenprodukt von Kalzium und Phosphat annähernd 1 ist. Liegt dagegen Knochengewebe vor, beträgt das Löslichkeitsprodukt annähernd 10. Die Löslichkeit der Salze wird anscheinend jetzt durch Carbonat und Citrat, das sich in der Knochensubstanz befindet, erhöht. Totes Knochengewebe im Plasma führt so lange zur Ausfällung von Hydroxylapatit, bis sich eine Endkonzentration von 10 mg% als Fließgleichgewicht einstellt.

Plasma ist also gegenüber totem Knochengewebe übersättigt (DIXON 1969).

Hydroxylapatit in wässriger Lösung kann sich aber erst dann bilden, wenn das Löslichkeitsprodukt $50 \text{ (mg\%)}^2$ überschreitet. Das Ionenprodukt von $15 - 18 \text{ (mg\%)}^2$ des Serums ist also für die Ausfällung des Salzes untersättigt (VITTALI 1970). Es muß demnach noch ein Faktor hinzukommen, der die Kristallisation auslöst. GLIMCHER (1959) macht dafür das Kollagen verantwortlich. Es wirkt als Kristalloid wie ein Impfkristall und

induziert dadurch die Kristallisation. STRATES und NEUMAN (1957) konnten zeigen, daß die Kristallbildung in einer Kalziumphosphatlösung schon bei viel geringerer Konzentration einsetzt, sobald entkalktes Kollagen der Knochensubstanz zugesetzt wird. Für die Kristallisation wird also ein aktiver Vorgang angenommen, der als "Nukleation" bezeichnet wird. Die Mineralisation beginnt an den freien -Aminogruppen des Lysins bzw. Hydroxylysins im Kollagen. Im Osteoid sind die Gruppen jedoch noch durch Chondroitinsulfat-Proteine maskiert, welche die Kollagenfasern einhüllen. In der Phase der beginnenden Kalzifizierung kommt es zur Degeneration der Chondroitinsulfat-Protein bildenden Zellen, während bei den Osteoblasten erhöhte Stoffwechselaktivität mit Anreicherung von Glykogen und Übergang der Glykolyse in den Atmungsstoffwechsel beobachtet wird.

Chondroitinsulfat-Protein wird enzymatisch abgebaut, das von Chondroitinsulfat gebundene Kalzium wird frei. Unter Mitwirkung von ATP und ATP-ase werden die $-NH_2$ Gruppen der Lysin- bzw. Hydroxylysinreste des Kollagens mit Pyrophosphat verknüpft. Die gebundenen Pyrophosphatgruppen bilden einen Kalziumkomplex, der als Kristallisationskern die Anlagerung von Apatitkristallen begünstigt (GANONG 1971). Da aber viele Gewebe Kollagen enthalten, nehmen FLEISCH und NEUMAN (1964) einen Hemmfaktor an, der sich in Serum und Gewebe befindet und

der die Kristallisation inhibieren soll. Dieser Inhibitor stellt danach ein Polyphosphat dar und wird durch die Phosphatase zerstört. Sobald also Phosphatase vorhanden ist, kann der Hemmfaktor beseitigt werden und die durch Kollagen angeregte Kristallisation erfolgen. Hierbei muß aber auch die Bedeutung der sauren und neutralen Mucopolysaccharide für die Mineralisation in Betracht gezogen werden. EGER (1965) fand, daß es auf das Mischungsverhältnis beider Anteile ankommt. Die sauren Mucopolysaccharide hemmen die Mineralisation durch Adsorption und Blockierung der Kalziumionen und durch Abweisung der Phosphationen. Sie nehmen zwar vor der eigentlichen Verknöcherungszone der Epiphyse zu, verschwinden aber im Augenblick der Salzeinlagerung. Der Abbau der sauren Mucopolysaccharide geht dem eigentlichen Mineralisationsvorgang voraus. Sie stellen einen Hemmfaktor dar. Die Regionen, die nicht von Kalzium besetzt werden, nimmt das Phosphat ein. Es handelt sich um Gewebestrukturen, die keine sauren Mucopolysaccharide enthalten, aber in vivo zur Hartsubstanz mineralisiert sind. Die Phosphatadsorption verhält sich demnach umgekehrt wie die Kalziumadsorption. Dies wird noch verständlicher, wenn man die Mucopolysaccharide als Ionenaustauscher betrachtet. Nach LAUTH (1971) sind Ionenaustauscher feste, in Wasser unlösliche Stoffe, die Ionen enthalten.

Beim Austausch werden die Ionen der Lösungen vom Austauscher aufgenommen und dafür äquivalente Mengen abgegeben, aber nur Ionen gleicher Ladungen, Kationen gegen Kationen, usw.. Der Vorgang verläuft außerordentlich schnell, ist reversibel und regenerierbar. Austauscher müssen grundsätzlich die zwei Bedingungen erfüllen, daß sie in Wasser quellen und Poren besitzen, die den Ionen der Außenlösung den Zutritt zu den aktiven Gruppen gestatten. Die Mucopolysaccharide bilden im Verband mit Eiweiß und Kollagen ein im Gelzustand befindliches Kolloid, das quellfähig und unlöslich ist. Sie besitzen Sulfatgruppen, die sie zu Kationenaustauschern machen, während ihre Aminogruppen die Fähigkeit zum Anionenaustausch haben. Das Mischungsverhältnis an sauren und neutralen Anteilen bestimmt die Prävalenz des Kat- oder Anionenaustauschers. Die Porengröße der Mucopolysaccharide ist von der Vernetzung der Moleküle, also vom Polymerisationsgrad abhängig. Durch Depolymerisation weiten sich die Poren und verbessern und beschleunigen den Ionenaustausch. Durch einen hohen Polymerisationsgrad dagegen sinkt die Porengröße unter den Durchmesser eines hydratisierten Ions, womit der Eintritt in den Austauscher unmöglich ist (EGER 1965).

Der erste Schritt bei der Mineralisation ist also die Aufnahme eines anionischen Phosphats. Erst wenn die Absättigung der basischen Gruppen erreicht ist, wird auch der Austausch des Kalziums vollzogen.

Berühren sich innerhalb des Austauschers Kalzium- und Phosphationen und kommt es zum notwendigen Löslichkeitsprodukt, dann fällt Kalziumphosphat aus.

Durch die Ausfällung werden neue Austauschergruppen frei.

Für die Mineralisation ist also die Phosphatadsorption von außerordentlicher Bedeutung und nicht die Kalziumadsorption. Sie verhindert vielmehr die Salzbildung, da die Kalziumionen abgefangen werden und zur eigentlichen Salzbildung nicht bereitgestellt werden können. Die neutralen Mucopolysaccharide fördern die Mineralisation durch Adsorption und Anreicherung des Phosphats. Die Phosphatasen stellen über ihre gesteigerte Aktivität das freie Phosphation aus der extrazellulären Flüssigkeit zur Mineralisation (EGER 1965).

3. KNOCHENWACHSTUM UND KNOCHENUMBAU

Während des ganzen Lebens findet im Skelett ständig eine Erneuerung von Knochenstrukturen statt. Die jährliche Umsatzquote beträgt 1 - 2 %; innerhalb von 40 - 50 Jahren wird das Skelett vollständig erneuert. Die stärksten physiologischen Umbauvorgänge des Knochens laufen während der Wachstumsphase ab. Hier lassen sich folgende Formen unterscheiden:

a) Desmale Ossifikation

Ein Längenwachstum, welches durch Proliferation der Zellen der Epiphysenplatten ausgeht (z. B. an den langen Röhrenknochen).

b) Endesmale Ossifikation

Ein Wachstum, das vom sekundären Wachstumsknorpel ausgeht (z. B. an den sogenannten langen Bindegewebsknochen, wie Mandibula, Clavicula).

c) Intramembranöse Ossifikation

Ein Wachstum durch Proliferation im Bereich der Suturen, also von flachen Bindegewebsknochen (z. B. die Knochen der Schädelkalotte).

d) Ein Dickenwachstum der Knochen durch periostale Knochenneubildung (SANDRITTER 1973).

Der ständige physiologische Knochenumbau dient der Regulation des Mineralhaushaltes, wobei der Umbau in der Spongiosa siebenmal schneller vor sich geht als in der Kompakta. Es stehen immer etwa 5g Skelettkalzium für den Ionenaustausch zur Verfügung. Im gesamten Skelett sind etwa 100g Kalzium als Ion mit Karbonat oder Phosphat in der Wasserhülle an der Hydroxylapatitkristalloberfläche adsorbiert. Der Ionenaustausch läuft in zwei Stufen ab. Zum einen als rascher Austausch der Serumkalziumionen, mit den an der Kristalloberfläche adsorbierten Ionen, zum anderen als langsamer und geringer Austausch mit den oberflächlich im Kristallgitter eingebauten Kalziumionen.

Der anatomische Bau der knöchernen Organe wird in hohem Maße von den auf sie einwirkenden mechanischen Kräften bestimmt. Unter deren Einwirkung ordnen sich die Knochentrabekel zu einem System von Verstrebungen, das ein Maximum an statischer Leistungsfähigkeit gewährleistet. In diesem System treten die sogenannten Trajektorien als in der Richtung der Normalbeanspruchung gelegene Hauptpfeiler besonders hervor. Daneben findet sich eine große Zahl von zarten Querverstrebungen, die eine entsprechende Resistenz auch gegenüber ungewöhnlicher Belastung gewährleisten. Sie stellen allerdings nur eine zusätzliche Sicherung dar und fallen deshalb als erste einer Atrophie anheim.

Die Innenstruktur eines Knochens wird durch die funktionelle Beanspruchung bestimmt. Hierbei verstärken die dynamischen Kräfte der Muskeln und Bänder die statische Belastung durch Gleichgewichtseinwirkungen und adsorbieren einen Teil der auf den Knochen einwirkenden Kräfte. Die maximale Dicke der Kortikalis im Mittelschaft der langen Röhrenknochen fällt mit der maximalen Biegeb Belastung zusammen. Nahe den Knochenenden, wo der axiale Druck ansetzt, findet sich der Hauptteil des spongiösen Knochens. Durch die mechanische Beanspruchung werden piezoelektrische Kräfte freigesetzt, die die Osteoblasten und Osteoklasten aktivieren. Positive und negative Ladungen an der Oberfläche der Hydroxylapatitkristalle führen bei jeder Kristallverbiegung durch Druck und Zug zur elektrischen Polarisierung. Dadurch entsteht zwischen Kristallspitze und Kristallmitte ein Spannungsgefälle in einer Größenordnung von Millivolt und 10^{-15} Ampère. (BASSETT 1970). Die unter Druck stehenden Kristallteile werden zur Kathode, die unter Zug stehenden zur Anode. In diesem Spannungsgefälle wandern die Kalziumionen von der Anode zur Kathode und werden dort in die von den Osteoblasten neugebildete Matrix eingebaut. Solange das Spannungsgefälle andauert, werden Ionenvanderungen und Knochenumbau an der Seite der Kathode fortgesetzt.

4. PHOSPHATRESORPTION UND EXKRETION

Kalzium und Phosphat werden dem Organismus mit der Nahrung zugeführt. Das Phosphat ist als organisch gebundenes Orthophosphat in der gemischten Nahrung so reichlich vorhanden, daß bisher keine Mangelerkrankungen nachgewiesen werden konnten. Die Resorption erfolgt im allgemeinen in Form des gut löslichen Orthophosphats im alkalischen Milieu des oberen Dünndarmes. Dabei ist nach CRAMER (1961) die Resorptionsgeschwindigkeit im Duodenum, die resorbierte Menge aber in den unteren Dünndarmabschnitten größer. Organische Phosphatverbindungen werden durch die Magensäure und durch Darmphosphatasen gespalten. Bei beeinträchtigter Kalziumresorption im oberen Duodenum, durch Mangel an Vitamin D, Galle, Lipase oder Überschuß an Phytin und bi- und trivalenten Ionen leidet auch die Phosphatresorption, da unlösliche tertiäre Phosphate gebildet werden. Das optimale Verhältnis von Kalzium zu Phosphat beträgt in der Nahrung 1:1 (WILLENBOCKEL 1969).

Der Phosphatbedarf des Erwachsenen wird auf 0,8 - 1,6g bei ausgeglichener Bilanz geschätzt. Bei Kindern wird eine Zufuhr von 60 - 70 mg/kg/Tag, bei Schwangeren von 1,5g und bei stillenden Müttern von 2,5g/Tag für notwendig gehalten. Bei den Kindern ist die Bilanz im

allgemein positiv. Die retenierte Menge beträgt beim Säugling im Durchschnitt 100 mg, beim älteren Kind 150 mg/Tag (WILLENBOCKEL 1969).

Im Stuhl werden 60 - 70 % des mit der Nahrung aufgenommenen Phosphats wieder ausgeschieden. Davon wurden 70 - 80 % primär nicht resorbiert, der Rest stammt aus sezerniertem Phosphat oder Verdauungssäften und aus Bakterien. Die renale Phosphatausscheidung beträgt etwa 30 % des mit der Nahrung aufgenommenen Phosphats. In erster Linie wird primäres (H_2PO_4^-) und sekundäres (HPO_4^-) Natriumphosphat ausgeschieden. Da das sekundäre Phosphat durch Wasserstoffaufnahme in primäres Phosphat übergeführt werden kann, stellt es einen wichtigen H-Ionenakzeptor dar. Durch diese Reaktion kann ein Bicarbonat-Ion regeneriert werden und steht somit dem Organismus zur Pufferung wieder zur Verfügung. Die Phosphatausscheidung unterliegt aber großen Schwankungen, die durch Freisetzung bei verschiedenen Stoffwechselprozessen und durch die wechselnde Phosphatzufuhr (Nahrung) bedingt werden.

5. KALZIUMRESORPTION UND EXKRETION

Im Gegensatz zum Phosphat ist der Kalziumhaushalt wesentlich labiler. Der tägliche Kalziumbedarf der Kinder bis zur Pubertät beträgt 1500 mg. Eine Zufuhr von ca. 2000 mg ist bei Schwangeren erforderlich, da der Foet im Verlauf seiner Entwicklung von 15 - 500 mg pro Tag einlagert. Den höchsten Kalziumbedarf von 2500 mg/Tag haben allerdings stillende Mütter, da pro 100 g Muttermilch 35 mg Kalzium verloren gehen (VITTALI 1970).

Das Kalzium ist in den Nahrungsmitteln vorwiegend an Eiweiß gebunden und in dieser Form nur resorbierbar. Die Magensäure führt die Kalziumverbindungen in die resorbierbare dissoziierte Form über. Entsprechend senkt eine Hyp- und Anacidität des Magens die Kalziumresorption bis auf die Hälfte der Norm. Ein geringer pH-Wert in der Intestinalflüssigkeit, die Anwesenheit von Citrat (Bildung eines löslichen Kalziumkomplexes) und Vitamin D fördern die Resorption. Unlösliche Kalziumsalze, wie das Kalziumoxalat, das sich in Gegenwart von Oxalsäure bildet, welche aus der Nahrung stammt, oder die unlöslichen Kalziumsalze der Fettsäuren (Kalkseifen), die bei Störungen der Fettverdauung auftreten, verhindern die Resorption.

Auch der Kalziumphytinkomplex wird nicht resorbiert. Die Phytinsäure ist ein in Getreidekörnern vorkommendes Inosithexaphosphat. Die eigentliche Resorption wird durch die Mucosazellen des Darmes geregelt. Da zwischen dem Darmlumen und der Blutbahn ein elektrochemischer Gradient herrscht, muß es sich hier um einen aktiven Transportmechanismus handeln. Dabei wird unter dem Einfluß von Metaboliten des Vitamin D ein Trägerprotein synthetisiert, das den aktiven Transport der Ionen entgegen dem chemischen und elektrischen Gradienten ermöglicht. Die Energie für diesen Transport wird zum Teil aus den Kohlehydraten der Nahrung durch Phosphorylierung bereitgestellt (SIEGENTHALER 1973). Bei hohen Konzentrationen von Kalzium in der Nahrung und bei niedrigem pH-Wert im Darmlumen tritt zum aktiven Transport noch eine passive Diffusion des Kalziums ein. Dadurch kann durch ein hohes Kalziumangebot auch die Resorption von Kalzium beträchtlich gesteigert werden. Wird dagegen wenig Kalzium angeboten, so setzt im Bereich der Darmmucosa ein Adaptationsmechanismus ein, welcher wahrscheinlich durch Parathormon gesteuert wird. Dabei nehmen die Zellen prozentual mehr Kalzium auf als es der normalen Resorption entspräche, während die renale Kalziumausscheidung abnimmt. Auf dieser Adaption beruht auch die erhöhte Resorptionsquote bei Jugendlichen, während der Schwangerschaft und während der Laktation (VITALI 1970).

15 % der resorbierten Kalziummenge werden durch die Nieren und den Darm sofort wieder ausgeschieden. Der Rest wird zum größten Teil im Skelettsystem eingelagert. Davon bleiben bis zu 60 % im Knochen fixiert, während der Rest als austauschbare Fraktion der Kalzium-Homeostase zur Verfügung steht. Dieser Anteil wird dann in den folgenden Tagen über Nieren und Darm ausgeschieden. Mit den Sekreten von Magen, Pankreas und Leber werden bis zu 700 mg Kalzium in den Darm ausgeschieden, wovon allerdings ein Teil wieder rückresorbiert wird. Ferner gehen täglich ca. 40 mg Kalzium mit dem Schweiß verloren (SANDRITTER 1974). Zusätzlich werden 100 mg Kalzium durch die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidung liegt bei Jugendlichen, bezogen auf das Körpergewicht, gewöhnlich niedriger und steigt bei höherem Lebensalter an. Täglich werden durchschnittlich 9 g Kalzium filtriert und davon ca. 98 % der Ionen in den proximalen Tubuli rückresorbiert. Die renale Kalziumausscheidung sinkt bei verminderter Kalziumzufuhr erst nach einer gewissen Latenzzeit. Umgekehrt bleibt auch bei ausreichender Kalziumzufuhr die renale Ausscheidung solange niedrig, bis das Defizit des Skelettes wieder ausgeglichen ist (SANDRITTER 1974, VITALI 1970). Nach VITALI (1970) ist eine vermehrte Kalziumausscheidung im Urin in erster Linie eine Folge von vermehrter Mobilisation

aus dem Skelett und nicht auf eine verminderte
tubuläre Rückresorption zurückzuführen.

6. REGULATION DES KALZIUMSTOFFWECHSELS UND DES KNOCHENUMBAUES

Der Kalziumstoffwechsel und der Knochenumbau sind funktionell eng miteinander korreliert. Eine große Anzahl verschiedener Regulationsmechanismen steuern den Ausgleich zwischen diesen beiden Systemen. Die Beziehungen zwischen dem Kalziumstoffwechsel und dem Skelett werden vor allem durch das Parathormon und das Calcitonin bestimmt.

Das Parathormon wird von den Epithelkörperchen gebildet und hat auf die Osteoklasten des Skeletts eine stimulierende Wirkung, die sich in einer vermehrten Synthese von m-RNA und einer Aktivitätszunahme der Enzyme der Glykolyse und des Citratzyklus nachweisen läßt. Daraus resultiert eine Aktivitätsverlängerung der Osteoklasten sowie ein Anstieg der Osteoklastenzahl. Außerdem kommt es unter dem Einfluß von Parathormon zu einer Transformation von Osteoblasten in Fibroblasten. Daraus resultiert eine Fibroosteoklasie. Durch diesen Umbauprozeß werden Hydroxylapatitkristalle gespalten und Kalzium- wie Phosphationen freigesetzt. Dieser osteoklastäre Effekt des Parathormons ist verhältnismäßig schwerfällig und geht langsam vor sich. Frühestens nach 6 Stunden führt er zu einem Anstieg des

Blutkalziumspiegels. Er ist aber unbegrenzt wirksam. Ein Anstieg des gleichzeitig freigesetzten Phosphats im Blutserum bleibt jedoch aus, da es rasch über die Nieren ausgeschieden wird. Der renale Effekt des Parathormons wird hingegen schnell erreicht. Schon nach 15 Minuten kommt es zur Erhöhung des Serumkalziumspiegels. Diese Wirkung ist jedoch erschöpfbar und begrenzt.

Die erhöhte Phosphatausscheidung ist einerseits durch die Zunahme der aktiven Sekretion von Phosphat im distalen Tubulus bedingt. Dieser Prozeß ist ein aktiver Transport. Er hat die Anwesenheit oxydierbarer Substrate und einen intakten Stoffwechsel zur Voraussetzung.

O₂-Mangel oder Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung heben die Parathormonwirkung auf. Andererseits wird auch die Rückresorption von Phosphat im proximalen Tubulus gehemmt (BUDDEKE 1971, SANDRITTER 1974).

VITTALI (1970) schreibt demgegenüber dem Parathormon noch eine regelnde Wirkung bei der tubulären Rückresorption von Kalzium zu. Bei vermehrter Hormonausschüttung steigt die Rückresorption, das heißt, ein steigender Anteil des glomerulär filtrierten Kalziums bleibt dem Organismus erhalten.

Ferner verbessert das Parathormon auch noch die Resorption von Kalzium aus dem Intestinaltrakt und die Abgabe von Kalzium aus den Mucosazellen an das Blut.

Dieser Effekt ist jedoch von einer ausreichenden Versorgung mit Nahrungskalzium und der gleichzeitigen Anwesenheit von Vitamin D abhängig.

Das Calcitonin ist ein Antagonist des Parathormons. Es wird in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse (sog. C-Zellen) gebildet und bewirkt eine Senkung des Kalzium- und Phosphatspiegels im Serum, die durch eine stimulierende Wirkung auf die Osteoblasten und vermehrte Kalziumphosphatdeponierung im Skelettsystem zustande kommt. Die gesteigerte Mineralisierung führt zu einer gleichzeitigen Senkung des Blutphosphatspiegels. An der Wirkung des Calcitonins scheint ferner eine Blockierung des Überganges von Skelettkalzium zum Blutkalzium beteiligt zu sein (BUDDEKE 1971).

Im Knochen hemmt Calcitonin die Aktivität des Osteoklasten, wodurch die Zahl vermindert wird. Umgekehrt wird die Zahl der Osteoblasten erhöht und die Mineralisation der Knochenmatrix gefördert. Damit wird der ossäre Effekt des Parathormons durch Calcitonin gehemmt. Allerdings hat das Parathormon eine stärkere Wirkung, da es durch Stimulation des Osteoklasten aktiv in den Knochenumbau eingreift. In der Niere fördert Calcitonin die renale Ausscheidung des Phosphats (SANDRITTER 1974, BENECKE 1974).

Die Bildung und Ausschüttung des Thyreo-Calcitonins wird möglicherweise durch einen in den Nebenschilddrüsen produzierten Calcitoninreleasingfactor beeinflusst, dessen Existenz jedoch noch nicht nachgewiesen ist. Die Konstanz des Blutkalziumspiegels wird durch die antagonistische Wirkung des Blutkalzium senkenden Calcitonins und des Blutkalzium steigernden Parathormons gewährleistet. Die Ausschüttung dieser Hormone wiederum wird durch den Blutkalziumspiegel reguliert. In diesen Regelkreis eingeschaltet ist das Skelett, das 99 % der Kalziumvorräte des Organismus als Reservoir enthält und überschüssiges Blutkalzium aufnehmen oder fehlendes Blutkalzium ergänzen kann.

Das Vitamin D ist der dritte wesentliche Faktor zur Regulierung der Kalzium-Homeostase. Es sind etwa 10 verschiedene Steroidderivate mit Vitamin D Wirkung bekannt, von denen aber nur das Vitamin D_2 (Ergocalciferol) und das Vitamin D_3 (Cholecalciferol) von Bedeutung sind. Vitamin D_3 entsteht aus Cholesterin durch Dehydrierung zum 7-Dehydrocholesterin, das unter UV-Strahlung in der Haut in Cholecalciferol übergeht. Die eigentliche Wirkform des Vitamin D_3 ist jedoch das 25-Hydroxycholecalciferol. Das Vitamin D steuert den Kalziumspiegel, indem es die Kalziumresorption im Darm fördert und den Kalziumeinbau in den Knochen beschleunigt. Ohne Vitamin D kann der normale

Serumkalziumspiegel nicht aufrecht erhalten werden, da Parathormon nur in Anwesenheit des Vitamins seine Wirkung auf das Skelett entfalten kann. Ferner kommt es zu einem Ausbleiben der Mineralisation des neugebildeten Knochens. Aus einem Abfall der Kalziumkonzentration im Blut (freie Ca-Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit) resultiert eine sofortige Stimulation der Parathormonbildung in den Epithelkörperchen sowie eine Sekretion. Sie bewirkt eine schnelle Erhöhung der tubulären Kalzium-Rückresorption, eine Erniedrigung der proximalen, tubulären Phosphat-Rückresorption bei vermehrter distal-tubulärer Phosphatsekretion und eine gesteigerte Synthese von 1,25 Dihydroxycholecalciferol (1,25 DHCC) in der Niere (ADLER 1974.).

Das 1,25 DHCC mobilisiert zusammen mit PTH innerhalb 6 Stunden (ADLER 1974) über eine Aktivierung der Osteoklasten (verlängerte Lebensdauer und damit zahlenmäßige Zunahme sowie eine Transformation von Osteoblasten zu Fibroblasten-Fibrosteoklasie) Kalzium aus dem Skelett (verkalkte Matrix). Gleichzeitig wird eine vermehrte Bildung von Kalzium bindendem Protein (CabP) angeregt, wodurch die Kalziumresorption aus dem Dünndarm ansteigt. Der tägliche Bedarf an Vitamin D wird bei Erwachsenen auf ca. 150 IE geschätzt. Bei Kindern bis zum 15 Lebensjahr wird wegen des hohen Kalziumbedarfes benötigtes Vitamin auf ca. 400 IE veranschlagt (VITALI 1970). Für die Bildung des Vitamin D

ist die Einwirkung ultravioletten Lichts erforderlich. In der Niere werden durch Vitamin D vermehrt Kalzium und Phosphat ausgeschieden. Eine durch Hormone bedingte Einflußnahme auf das Skelett haben folgende Systeme:

Das somatotrope Hormon, welches in den azidophilen Alphazellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird. Es kontrolliert das Skelettwachstum (enchondrale und periostale Ossifikation). Andere Hypophysenhormone sind über andere endokrine Drüsen wirksam. Das follikelstimulierende Hormon stimuliert die Schilddrüse, das ACTH die Nebennierenrinde. Die Schilddrüse produziert das Thyroxin, das allgemein die Stoffwechselvorgänge beschleunigt. Ein Thyroxinmangel führt zu einem Zwergwuchs mit infantilen Skelettproportionen. Bei Überproduktion kommt es im Kindesalter zu einer beschleunigten Ossifikation und verfrühtem Schluß der Epiphysenfuge, es resultiert ein Kretin.

Die Nebennierenrindenhormone (Androgene, Mineralokortikoide, Glukokortikoide) haben keine spezifische Wirkung auf das Skelett. Bei Kindern hemmt Kortison das enchondrale Wachstum durch Unterdrückung der Knorpelproliferation und Matrixbildung. Es handelt sich hierbei um eine Teilerscheinung einer unspezifischen Hemmung der allgemeinen Mitosehäufigkeit. Diese hat mehrere Folgen: Verschmälerung der Epiphysenfuge, relative Verbreiterung der Verkalkungszone und der

primären Spongiosa, Reduktion der zusammengesetzten Knorpelsäulen, eine Verlängerung der Dauer der DNS-Synthese im Verhältnis zur Lebensdauer der Zellen (SANDRITTER 1973).

Durch die Mitosehemmung der Knorpelzellen und der Präosteoblasten wird die Chondrozytolyse stark verlangsamt, wodurch das enchondrale Längenwachstum verzögert wird. Die Kortisonwirkung kann teilweise durch Testosteron aufgehoben werden. Nach der Theorie von ALBRIGHT (1948) erfolgt beim Morbus Cushing durch die Überproduktion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde eine übermäßige Transformation von Eiweiß in Glukose. Dadurch steht dem Skelett zu wenig Eiweiß zur Matrixbildung zur Verfügung und es resultiert daraus eine Osteoporose.

Östrogene und Testosteron haben eine allgemeine anabole Wirkung. Am wachsenden Skelett bewirken die Geschlechtshormone eine Akzeleration der Skelettreifung. Ob es dabei zur Hemmung der Knorpelzellenproliferation in den Epiphysen, oder zu einer verstärkten Osteoblastenaktivität, oder gar zu einer verminderten Osteoklastenresorption kommt, ist nicht geklärt. Eine Verminderung der Hormone ruft aber in jedem Falle eine Osteoporose des Stammskelettes hervor (SIEGENTHALER 1973).

III. FRAKTUR UND FRAKTURHEILUNG

Definitionsgemäß handelt es sich beim Knochenbruch um eine mechanische Zerstörung der Knochenstruktur. Dabei wird durch direkte oder indirekte Gewalteinwirkung eine vollständige oder unvollständige Zusammenhangstrennung des Knochens hervorgerufen.

Die Frakturursachen sind dabei mit überwiegender Mehrheit in plötzlich wirksam werdenden Traumen zu suchen. Knochenbrüche ohne Gewalteinwirkung, sogenannte spontane oder pathologische Frakturen sind selten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur die Demineralisation des Knochens bei Inaktivität beobachtet und untersucht. Die Knochenbruchheilung vollzieht sich nicht an allen Knochen gleichmäßig. Je nach Lebensalter, Schwere des Traumas, Frakturort und Art der Nebenverletzungen sind die Heilungszeiten unterschiedlich. Spongiöse Knochenabschnitte heilen besser als die wesentlich schlechter durchbluteten Kompaktateile. Eine ganz entscheidende Rolle bei der Frakturheilung spielt das von Weichteilen der Umgebung mit Blutgefäßen versorgte Periost. Seine Erhaltung ist für die Kallusbildung von größter Wichtigkeit (SCHMITT 1970).

Der Vorgang der Frakturheilung läuft, wenn auch manchmal in sehr unterschiedlichen Zeiten, doch stets nach denselben Grundregeln ab. Zunächst nimmt in den ersten

drei Tagen die Schwellung in der Frakturgegend durch Bruchhämatom und ödematös-blutige Durchtränkung der Weichteile zu. Diese Schwellung verschwindet jedoch in der zweiten Woche bis auf kleine Reste. Ein Fibrin-niederschlag grenzt dann die Randschichten des Hämatoms gegen die Weichteile der Umgebung ab und verschließt so provisorisch die Markhöhle. Vom sechsten bis zum zehnten Tag entwickelt sich eine reparative Entzündung. Diese aseptische, posttraumatische Entzündung erreicht mit ihrer Bruchhyperämie um die 5. - 6. Woche ihren Höhepunkt. Sie regt das erhalten gebliebene Gewebe zu starken, regenerativen Leistungen an (KÜNTSCHER 1961). Schon bald nach den ersten 24 Stunden kommt es, vom Peri- und Endost ausgehend, zur Bildung eines wenig differenzierten Granulationsgewebes. Es stellt die Verbindung zwischen den Fragmenten her und besteht aus Blutgefäßsprossen, Leukozyten und sich zu Osteoblasten und Osteozyten differenzierten Fibroblasten. Durch die Zerreißung und Thrombosierung der Kapillaren ist die Haversche Zirkulation unterbrochen, sodaß die Kortikalisenden bei jeder Fraktur avasculäre Bezirke aufweisen. Auch unter besten konservativen Behandlungsbedingungen gelingt die Stabilisierung des gebrochenen Knochens nicht. Da, wo sich die Kortikalisenden berühren, ist die Instabilität größer als an der Knochenoberfläche.

Sie ist zwar nur geringfügig, stört jedoch die Kallusbildung und führt anfänglich zu Resorptionserscheinungen an den Fragmentenden. Darum entsteht der erste Kallusansatz in der relativen Ruhezone, das heißt, mehr oder weniger weit entfernt von den frakturierten Kortikalisenden, im gut vascularisierten, periostalen und periostären Gebiet. Der Kallus bildet um die kortikalen Fragmentenden herum eine mantelartige Überbrückung (ALLGÖWER 1973). In diesem Knochenkeimgewebe lassen sich bereits nach einer Woche knochen- und knorpelähnliche Bälkchenstrukturen nachweisen. Zwischen der Bälkchenstruktur ist Markgewebe eingelagert. In diesem Osteoidkallus oder auch Reizkallus genannt, sind die Knochenbälkchen zunächst noch strukturlos angeordnet und so zahlreich vorhanden, daß es an der Bruchstelle zu einer deutlichen Verdickung kommt. Vier bis fünf Wochen nach dem Ereignis ist die Dickenzunahme des Kallus beendet. Die Apatiteinlagerungen des gebildeten Gewebes machen nun rasche Fortschritte. Es wird aus osteoidem Gewebe nun das eigentliche Knochengewebe. Die Verbindung zwischen den beiden Fragmenten findet jetzt klinisch in einer zunehmenden Festigkeit über den Fixationskallus der Frakturstelle ihren Ausdruck. Allmählich ordnen sich die Knochenbälkchen unter der Belastung trajektorieell an, wobei an Stellen verminderter Beanspruchung der überflüssige Fixationskallus und teilweise sogar der Knochen selbst abgebaut wird, an solchen

Stellen mit erhöhter Belastung eine Verstärkung erfolgt. Unter Zug-, Druck- und Abscherbeanspruchung entsteht nach beendetem Knochenumbau eine Anordnung der Knochenbälkchen, die weitgehend dem Zustand vor der Fraktur gleicht. So findet sich an den Diaphysen eine etwas verdickte Kompakta mit Haverschen Kanälchen und wieder durchgehend offener Markhöhle. Fasermark ist durch das Fettmark ersetzt worden. Bei einer nicht exakten Einrichtung der Fragmente bleibt die Markhöhle verschlossen (SCHMITT 1970, ALLGÖWER 1973).

Schema der Frakturheilung

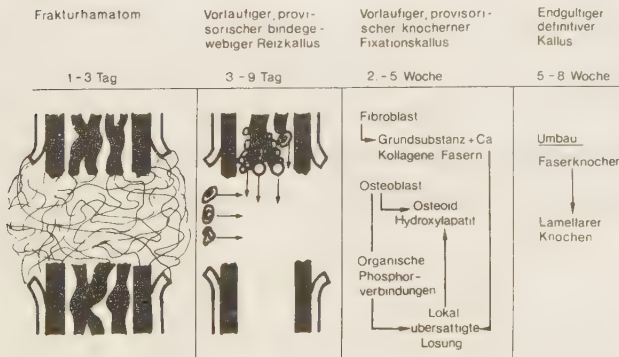


Abb.: 2

Schema der Frakturheilung nach Sandritter (1971)

Unter stabilen Osteosynthesebedingungen verläuft die Heilung röntgenologisch ohne Kallus. Wird der Frakturspalt durch Kompression so eng adaptiert, daß weder vom Periost noch vom Endost aus Gefäßsprossen einwachsen können, dann stehen lediglich die mesenchymalen Elemente der Osteone zur Verfügung. Die Osteone wachsen von der einen in die andere Kortikalis hinüber. Osteoklasten an der Spitze der Osteone bahnen unter Abbau der nekrotischen Knochenpartien den Weg. Osteoblasten bauen den lamellären Knochen gleichzeitig wieder auf. Es handelt sich bei diesem Vorgang um die "primär angiogene Knochenbruchheilung". Das biologische Grundprinzip der kallusbildenden und der kalluslosen Knochenbruchheilung ist aber dasselbe. In beiden Fällen ist die Knochenregeneration mesenchymalen Ursprunges. Es besteht kein qualitativer Unterschied; es handelt sich vielmehr um verschiedene Erscheinungsformen desselben biologischen Regenerationsprinzips (ALLGÖWER 1973).

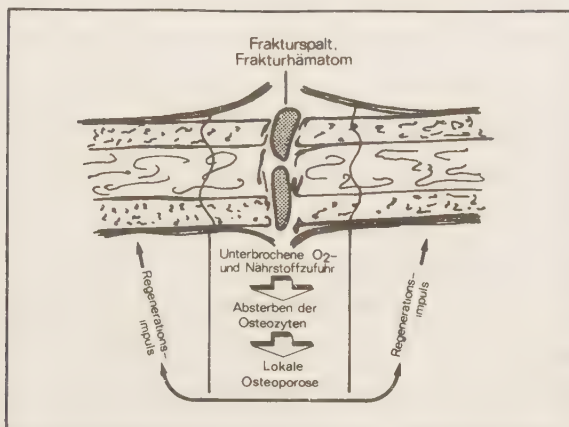


Abb.: 3

Lokale Destruktion und regenerative Vorgänge nach Eintritt einer Fraktur

IV. OSTEOMALAZIE

Wenn das von den Osteoblasten dauernd neugebildete Osteoid nicht verkalkt, so bleibt der Knochen weich, was im Begriff Osteomalazie ausgedrückt ist.

Osteomalazien treten einerseits bei extrem raschem Knochenumbau, mit dem dann die Mineralisation nicht Schritt halten kann, auf. Hierher gehört die osteomalazische Komponente des Hyperparathyreoidismus und der Hyperthyreose. Wichtiger aber ist die Mineralisationshemmung, bei der das neugebildete Osteoid entweder langsamer als normal oder gar nicht im Knochen umgewandelt wird. Typisch dafür ist der tiefe Knochemumsatz, der sich in einer verminderten Hydroxyprolinausscheidung und in einer reduzierten Ca-Einbaurrate manifestiert.

Demgegenüber ist die alkalische Phosphatase als Ausdruck der kompensatorisch gesteigerten Osteoblastenaktivität sehr hoch. Dazu kommt regelmäßig ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, da bei dem tiefen Knochenumsatz und der durch Osteoid blockierten Mineralaustauschoberfläche die Ca-Mobilisation verzögert ist (HAAS 1964).

Die Klinik der Osteomalazie läßt sich ohne weiteres aus der Pathophysiologie verstehen: der weiche Knochen bricht zwar nicht, verbiegt sich aber bei der geringsten

Belastung, was zur Dehnung und Zerrung des Periosts mit den entsprechend starken Schmerzen führt.

Da es sich um ein generalisiertes Geschehen handelt, tritt der Schmerz beim voll ausgebildeten Krankheitsbild im gesamten Skelett auf, im Gegensatz zum immer lokalisierten Osteoporoseschmerz.

V. OSTEOPOROSE

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine Atrophie des Knochengewebes, wobei die Kortikalis verschmälert und die Zahl und die Dicke der Spongiosabälkchen herabgesetzt sind (SANDRITTER 1974, BENEKE 1974).

Die Verminderung der Knochenmasse geht aber ohne nennenswerte Veränderung der Knochenqualität einher. Der osteoporotische Knochen zeigt folglich in der Qualität und im Aufbau keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem normalen Knochen, enthält aber weniger Knochensubstanz pro Volumeneinheit.

Für das Zustandekommen einer Osteoporose werden Hemmung und Verminderung der Osteoblasten mit reduzierter Matrixsynthese (LINDNER 1972, EGER 1965, DEMMLER 1970, DAMBACHER 1971) bzw. eine Enthemmung der Osteoklasten als Ursache angesehen. Immer entsteht ein Mißverhältnis von Knochenanbau und Knochenabbau (DEMMLER 1972, LINDNER 1972). Letztlich ist die Osteoporose das Produkt eines gestörten physiologischen Gleichgewichtes der Umbauvorgänge. Man findet eine Osteoklasie, eine herabgesetzte Osteoblastenaktivität und eine verminderte oder veränderte Matrix sowie eine verminderte Kollagensynthese vor. Die histochemischen Zusammenhänge dieser Vorgänge sind im Einzelnen noch nicht restlos geklärt (UEHLINGER 1974).

Es gibt verschiedene Ursachen der Osteoporose, wobei sie stets als Symptom und nicht als Erkrankung zu sehen ist.

Ursachen einer Osteoporose sind nach SANDRITTER und BENEKE (1974):

a) endokrin

Hyperparathyreoidismus, postmenopausische Osteoporose, präsenile Osteoporose, Cushing-Osteoporose.

b) neurovaskulär

Sudecksche Atrophie

c) genetisch

Osteogenesis imperfecta

d) nutritiv

Proteinmangel, Vitamin C Mangel, Vitamin D Mangel, Kalziummangel

e) funktionell

Inaktivitätsosteoporose

Im Rahmen der durchgeführten klinischen Untersuchungen ist von den verschiedenen Osteoporoseformen die Inaktivitätsosteoporose besonders wichtig.

VI. INAKTIVITÄTSOSTEOPOROSE

Die normale Trophik des Bewegungsapparates ist von der Beanspruchung abhängig. Jede Ruhigstellung und schmerzhaft bedingte Schonhaltung führt zur Atrophie der Bewegungselemente und damit auch zur Atrophie des Knochens. Es handelt sich dabei nicht nur um eine Entkalkung des Knochens, sondern auch um Knochenabbau, ohne daß es dabei zur Änderung der chemischen Zusammensetzung des Knochens kommt (JESSERER 1971).

Bei der Inaktivitätsosteoporose handelt es sich wie bei allen um eine lokalisierte Osteoporose, die sich zuerst an den spongiösen Knochenabschnitten lokalisiert. Nach WILLERT (1966) haben diese Knochenabschnitte gegenüber der Kompakta einen siebenmal größeren Nährstoffumsatz. Dazu kommt, daß die Gefäße hier in Form von Endschlingen vorliegen und damit das Auftreten einer venösen Stase begünstigen. Die verstärkte Durchblutung aufgrund dieser Endschlingen erklärt die epiphysennahe Manifestation. Die Kompakta wird dagegen von den Veränderungen erst in zweiter Linie betroffen (UEHLINGER 1970).

Im Frühstadium kommt es zu einer Hyperämie der össären Kapillaren und Sinusoide. Die Tätigkeit der Osteoblasten wird auf das Doppelte, die der Osteoklasten auf das Dreifache erhöht (FONTAINE 1969).

Daraus resultiert ein fortschreitender verstärkter Knochenabbau (Osteoklasten-Osteoporose), der mit einer Hyperkalziurie einhergehen kann, aber nicht muß (HEANEY 1969). Im Spät- oder chronischen Stadium stabilisieren sich Knochenan- und -abbauvorgänge auf einem erniedrigtem Niveau und die negative Kalziumbilanz wird wieder ausgeglichen (HEANEY 1969). Bei frühzeitiger Mobilisierung der betroffenen Gliedmaße ist in der Regel eine vollständige Wiederherstellung der ursprünglichen Knochenstrukturen möglich. Bei einer hochgradigen Osteoporose mit Verlust von Knochenbälkchen nach längerer Immobilisation ist die Rückbildung nur unvollkommen. Da die Leitstrukturen fehlen, kann neugebildetes Knochengewebe nur noch an die verbliebenen Spongiosatrabekel angelagert werden, die in den Zug- und Drucklinien liegen. Es entsteht dann ein Knochengerüst mit zahlenmäßig weniger, aber verdickten Trabekeln. Dieser Umbau wird als "hypertrophische Atrophie" bezeichnet. Bei der Inaktivitätsosteoporose kommt aber eine vollständige Osteolyse kaum vor. Der Knochenabbau kann jedoch soweit fortschreiten, daß nur die Rahmenstrukturen stehen bleiben und somit eine Knochenkachexie eintritt. Schon eine geringe Belastung führt zur Fraktur solcher Knochen. Bei mechanischer Überbelastung im Anschluß an eine Immobilisationsosteoporose kann ein

völliger ungeordneter Knochenumbau stattfinden, wobei die Kompakta durch Knochenabbau sogar in einzelne Fragmente zerlegt wird (WILLERT 1966, UEHLINGER 1974, COLLINS 1966, JESSERER 1955, SANDRITTER 1974).

Im Hinblick auf die Inaktivitätsosteoporose ist zu beachten, daß hier in den meisten Fällen eine Kombination von Immobilisation und Traumatisierung vorliegt. Dadurch werden die Immobilisationsschäden verstärkt. BORDEAUX und HUTCHINSON (1953) konnten im Tierexperiment zeigen, daß osteoporotische Veränderungen bei zusätzlicher Traumatisierung und venöser Stase ausgeprägter und früher zu beobachten waren. Sind die Veröffentlichungen über die Immobilisationsosteoporose auch zahlreich, so liegen doch, was Reversibilität dieser Veränderungen nach Beendigung der Ruhigstellungszeit angeht, nur wenig exakte Untersuchungen vor.

VII. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Nach JESSERER (1974) führt eine stärkere Inaktivitätsosteoporose im Kindesalter allein, das heißt, ohne eine Vorschädigung, sowie potenzierende Faktoren fast nie zur völligen Wiederherstellung. FANCONI (1973) hält den osteoporotischen Prozeß im engeren Sinne sogar für irreversibel und therapeutisch nur wenig beeinflusbar, doch wurde teilweise gerade für diesen Lebensabschnitt eine weitgehende Reversibilität angenommen (MACH 1971, SCHUSTER 1971).

Stärker als im Erwachsenenalter sollte im Anschluß an eine Immobilisation eine vermehrte statische und funktionelle Beanspruchung zur schnelleren Mineralisation und zur Bremsung des osteoporotischen Prozesses führen (HAAS 1971, ADLER 1974).

EICHLER (1970) vertritt zwar die Auffassung, daß die überwiegend kurzen Ruhigstellungszeiten nach kindlichen Frakturen keinen schädigenden Einfluß auf die Knochenfestigkeit und das Wachstum haben. Jedoch konnte ENGERT (1975) aufgrund γ -strahlenabsorptiometrischer Mineralsalzbestimmungen am Skelett traumatisierter Kinder zeigen, daß es in Abhängigkeit von der Ruhigstellungszeit und Dauer zu einem erheblichen Mineral- und Spongiosaverlust von max. 50 % kommt, der erst nach ca. fünf Jahren wieder ausgeglichen ist.

Eine Herabsetzung des physiologischen Mineralsalzgehaltes im Bereich des peripheren Skelettes bedeutet aber eine Minderung der Knochenbruchfestigkeit und damit eine höhere Gefährdung bezüglich neuer Frakturen. Diese Gefährdung gilt es so klein als möglich zu halten.

Neben neueren, operativen Behandlungsmethoden in der Traumatologie, die eine frühere, funktionelle Belastung und damit eine reduzierte Immobilisation erlauben, sowie eine konsequente physikalische Therapie nach Eintritt der Konsolidierung, sind auch die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie zu prüfen. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben über den Nutzen verschiedener in der Therapie eingesetzter Substanzen. Während JOWSEY (1973) und RIGGS (1973) nach Kalziuminfusionen beim Erwachsenen zumindest eine Verlangsamung osteoporotischer Veränderungen konstatierten, konnte DUDL (1973) keinen Erfolg der Kalziumgaben nachweisen. Ein hohes Phosphatangebot erbrachte im Tierexperiment eine Verringerung der Kalziumausscheidung im Harn (STERNER 1975). Durch die erhöhten Serumphosphatspiegel wurde jedoch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Anstieg des PTH im Serum und damit eine Verstärkung der Osteoporose verursacht. Demgegen-

über führt eine Herabsetzung der Orthophosphatkonzentration zu einer Verringerung der Kollagensynthese (ASHER 1976).

DELUCA (1975) konnte nach intravenöser Gabe von 1,25-Dihydroxycholecalciferol (DHCC) am Ende jeder Dialyse seiner chronisch niereninsuffizienten Patienten nicht nur eine wirksame Unterdrückung des PTH-Spiegels und einen Anstieg der Kalziumabsorption sehen, sondern auch eine Re mineralisation des Knochens.

Diese scheinbar widersprüchlichen Befunde werden erklärlicher, wenn nach RASMUSSEN (1974) die Osteoidmineralisation nicht allein von Veränderungen des extrazellulären Kalziumphosphationenproduktes abhängt, sondern vielmehr Kalziumionen, Monohydrogenphosphat und zyklisches AMP als intrazelluläre oder "second messengers bei der Wirkung von Calcitonin (TCT), PTH und aktiven Vitamin D-Metaboliten fungieren.

Unter diesen Aspekten erscheint eine Therapie mit isolierten Gaben von Kalzium, Vitamin D oder Phosphaten wenig sinnvoll. Auch konnte inzwischen nach kombinierten Gaben von Kalzium, Vitamin D₂ und Phosphat im Tierversuch die immobilisationsbedingten Skelettveränderungen weitgehend verhindert werden (STERNER 1975).

Es war deshalb das Ziel dieser Arbeit, erstmals den Verlauf der Immobilisationsosteoporose während der Inaktivität und der folgenden Remobilisierung festzuhalten und den Einfluß einer Kombination der oben

genannten Substanzen¹ auf den Eintritt und den Ablauf einer Inaktivitätsosteoporose zu untersuchen. Nach den oben genannten Überlegungen ist dadurch am wenigsten mit gegenregulatorischen Maßnahmen des Organismus als Folge einer Störung des komplizierten feed-back-Systems der Kalzium- und Skeletthomöostase zu rechnen.

¹ Frubiase Calcium Forte Trinkampullen

VIII. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. UNTERSUCHUNGSMETHODE

Zur fortlaufenden Hydroxylapatit (HA)-Bestimmung an unteren und oberen Patientengliedmaßen wurde eine Meßanordnung² benutzt, mit der auf Grund systematischer Gammastrahlenabsorption durch Materie die Schwächung zweier monochromatischer Gammastrahler (^{125}J , ^{241}Am) durch den Knochen gemessen und quantitativ auf den Mineralgehalt des ("gescannten") Knochens geschlossen werden kann. Die Richtigkeit der Methode wurde durch Phantommessungen an Leichenextremitäten überprüft. Gegenüber dem wahren Wert, d.h. dem Aschegehalt an anorganischen Bestandteilen betrug die durchschnittliche Abweichung 2,34 % (S=1,76). Wiederholte Messungen an erwachsenen Probanden über einen Zeitraum von 8 Wochen ergaben eine Reproduzierbarkeit zwischen 1,46 und 2,01 %; die maximale Strahlenbelastung pro Untersuchung lag bei $105 \times 10^{-2} \text{gRad}$.

Diese absorptiometrischen HA-Bestimmungen wurden unter Berücksichtigung der kontralateralen Vergleichswerte an den verletzten Gliedmaßen (standardisiert am distalen Drittel von Unterschenkel und Unterarm, jedoch nicht im Frakturbereich) nach Möglichkeit in wöchentlichen Abständen während und nach der Immobilisation über 140 Tage in 3248 Einzelmessungen durchgeführt.

² Studsvik Atomenergi, Nyköping, Schweden

2. MESSVORRICHTUNG UND MESSVORGANG

Die verwendete Meßvorrichtung besteht aus einer Scanner-Einheit mit Strahlenquellen und Detektor, sowie einem Integrations- und Rechenteil.

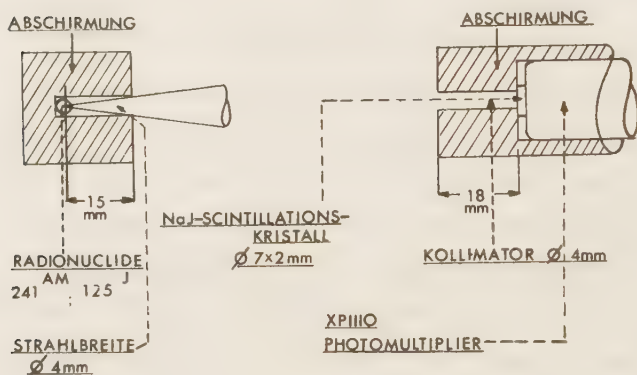


Abb.: 4

Aufbau und Abmessungen des Strahlenquellen-Detektor-Systems. Entsprechend unterschiedlicher Extremitäten-dicke ist der Abstand Strahlenquelle - Detektor variabel.

Strahlenquellen und Detektor sind starr miteinander gekoppelt und können durch zwei Elektromotoren mit gleichbleibender Geschwindigkeit (120 mm/Min) sowohl senkrecht wie auch waagrecht über einen Extremitätenquerschnitt bewegt werden. Entsprechend der gewählten Zweienergiemethode sind beide Radionuclide

(241-Am, $E_\gamma = 59,6$ KeV; 125-J, $E_\gamma = 27,4$ KeV) im Vor- und Rücklauf eines Scans jeweils alternierend geschaltet. Vier weitere Programme stehen für das Einisotopenverfahren und unterschiedliche Scanmuster zur Verfügung. Nach Ablauf einer Sequenz (Vor- und Rücklauf) erfolgt manuell oder automatisch eine Seit- bzw.

Aufwärtsbewegung von wahlweise 1,6; 3,2; 6,4 mm, bevor ein neues Abtasten beginnt. Um die Untersuchungszeiten so kurz wie möglich zu halten, sind die Grenzen der Seit- wie Aufwärtsbewegungen des Strahlenquellen-Detektor-Systems durch Arretierung festgelegt.

Genauer erfolgen die Messungen durch Markierung der Meßpunkte mittels einer Lichtquelle in der Isotopenhalterung und der Programmierung von z.B. 6 Scans, die bei einer Strahlenbreite von 4 mm eine Differenz von 1,6 mm, einen Meßbereich von 12 mm ergeben. Die Schwächung beider Photonenstrahlungen durch die dazwischenliegende Materie (Knochen, Weichteile) wird durch einen kollimierenden, Thallium-aktivierten Natriumjodid-Szintillationskristall (NaJ(Tl)) gemessen und von einem Photomultiplier in elektrische Impulse umgewandelt.

Die nachgeschaltete Auswertelektronik hat die Aufgabe, aus den unterschiedlichen Impulsraten einer Sequenz (Vorlauf 125-J, Rücklauf 241-Am-Strahlung) den Knochenmineralgehalt direkt zu ermitteln und anzuzeigen. Das

wird durch einen Zweikanalanalysator, Integrations-
teil und Meßverstärker erreicht. Einer der beiden Ka-
näle ist in seiner Empfindlichkeit so zu verstellen, daß
der Anteil der von den Weichteilen verursachten
Schwächung für beide Isotope gleich groß wird.

Die Ausgangssignale des Zweikanalanalysators werden
getrennt integriert und dadurch sichergestellt, daß
sich bei der nachfolgenden Subtraktion beider Inte-
grale der auf den Weichteileffekt zurückzuführende An-
teil aufhebt. Nach einer weiteren Korrektur (entsprechen-
de Verstärkung des Ausgangsimpulses) wird der ge-
suchte Knochenmineralgehalt (EMC in g/cm Knochenlän-
ge) in digitaler Form angezeigt. Die Impulsraten
können auch in Abhängigkeit vom Ort während einer
Sequenz mit einem Potentiometerschreiber graphisch
dargestellt werden.

Vor jeder Messung wird eine Äquilibrierung mit Hilfe
eines dafür vorgesehenen Standards (definiertes
Aluminiumäquivalent) vorgenommen.

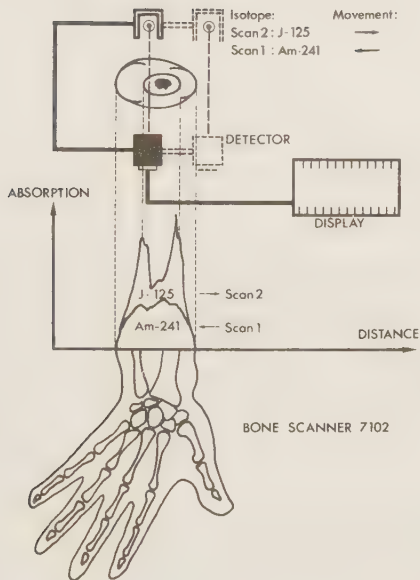


Abb.: 5
Gammastrahlenabsorptiometrie (Zweienergiemethode),
grafische Darstellung der Schwächung zweier Isotope
durch einen Knochen (Radius) am distalen Unterarm.



Abb.: 6
Bone Scanner Nr. 7102A mit Zusatzgeräten während
einer Messung

3. KNOCHENMESSTELLEN UND VORUNTERSUCHUNGEN

Die richtige Auswahl des Meßortes ist nicht nur für eine optimale Aussage, sondern auch - bei Kindern - für eine gute Fixierung der zu untersuchenden Extremität und damit Reproduzierbarkeit wichtig.

Der Radius ist derjenige Skelettanteil, der bisher am häufigsten zum Studium demineralisierender Erkrankungen herangezogen worden ist. Die Mitte bzw. das distale Drittel von Radius und Ulna zeichnen sich durch relativ parallele Cortikalislamellen, einheitlichen Knochenquerschnitt wie Knochenmineralgehalt und damit gute Reposition aus. Diese Skelettregion gibt den höheren Mineralgehalt des kompakten Knochens sowie die Mineralisierung des Gesamtskelettes adäquat wieder (SMITH et al. 1971).

Im Gegensatz zum Erwachsenen ist für den kompakten Knochenanteil durch den "High-Turn-Over" des Wachstumsalters bei pathologischen Zuständen auch in diesem Bereich mit erheblichen Veränderungen des Mineralsalzgehaltes zu rechnen. Daraus ergibt sich, daß die Meßpunkte am Radius bzw. Unterarm (distales Drittel der Gesamtlänge) zur Bestimmung einer immobilisationsbedingten Knochenatrophie im Bereich der oberen Extremität gut geeignet sind. In praxi wurde die Gesamtlänge des Unterarmes (Olekranonspitze -

processus styloides ulnae) gemessen und die Drittel-
länge vom proc.styl. uln. nach proximal bestimmt.
Der Meßort lag dann in der Mitte eines gescannten
Gebietes von 12 mm (6 Scans im Abstand von 1,6 mm,
der erste und der letzte Scan um 2 mm überlappend)

ABTASTMUSTER

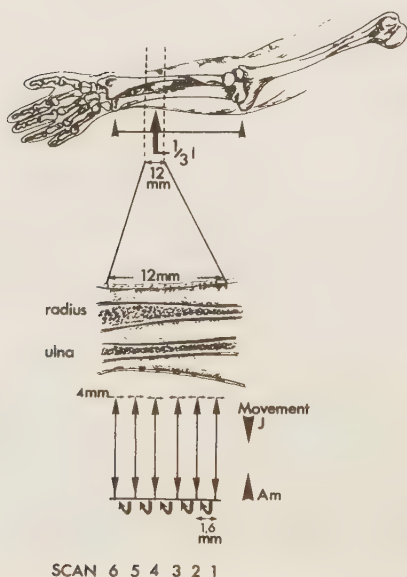


Abb.: 7
Abtastmuster zur densitometrischen Mineralsalzgehalts-
bestimmung am Beispiel des distalen Unterarmes. Abge-
tastete Knochenlänge insgesamt 12 mm/Untersuchung;
seitliche Verschiebung des Zentralstrahles um je-
weils 1,6 mm.

Von großer Bedeutung sind Untersuchungen osteoporotischer Veränderungen an den unteren Extremitäten, da diese im Gegensatz zu den oberen tragende Funktion haben. In dieser Arbeit wurde analog dem Vorgehen am Unterarm nach Unter- und Oberschenkelfrakturen die Messung im Bereich des distalen Unterschenkels durchgeführt. Die Meßpunkte wurden mit einem Drittel der Gesamtlänge (medialer Kniegelenkspalt - medialer Malleolus) vom Innenknöchel nach proximal bestimmt.

4. BEHANDLUNGSPLAN

Da in der vorliegenden Arbeit, wie schon oben erwähnt, nicht nur der Verlauf der Inaktivitätsosteoporose während der Immobilisation und Remobilisation untersucht werden sollte, sondern auch die medikamentöse Beeinflußbarkeit durch ein Kombinationspräparat³ beobachtet wurde, bekamen die Patientenkollektive entsprechend dem Behandlungsplan die geschmacklich nicht unterscheidbaren Präparate als Verum und Placebo in optisch gleichen Trinkampullen in folgender Dosierung über einen Zeitraum von 3 Monaten verabreicht.

Tabelle 1

kg/Körpergewicht	in den ersten 7 Tagen morgens/mittags/abends			ab 8. Behandlungstag morgens/mittags/abd.		
15 - 25	1	-	1	1	-	-
25 - 35	1	1	1	1	-	1
35 - 50	1	1	1	1	1	1

Legende: Behandlungsplan der oral über 140 Tage verabreichten Verum bzw. Placebo-Präparate

Damit wurden pro Tag maximal ca. 270 mg Kalzium
(in Form von ca. 2.500 mg Kalziumsalzen) und
15.000 I.E. Ergocalciferol (Vitamin D2) zuge-
führt.

³Zusammensetzung einer Trinkampulle:

Calcium gluconium	500 mg	
Calcium lacticum	350 mg	
Phosphorsäure	188 mg	
Ergocalciferol = Vitamin D2	0,125 mg	=5000 I.E.
Ascorbinsäure	100 mg	
Corrigentia:		
Biopectine und Citroflavonoide ad	10 ml	

Hersteller: Dieckmann Arzneimittel GmbH,
Klasingstr. 1 - 11, 4800 Bielefeld 1

5. METHODIK UND PATIENTENGUT

Es wurden entsprechend einem vorgegebenen Randomisationschema zwei verschiedenartige Kollektive herauskristallisiert, die in einer Doppelblindstudie gegenüber gestellt wurden. Das eine Kollektiv wurde mit einer Placebomedikation entsprechend dem oben angegebenen Behandlungsplan behandelt. Es handelte sich dabei um 71 Jungen und Mädchen der Altersstufen 5 - 15 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 6,2 Jahren für die Frakturen der unteren Extremität und einem Durchschnittsalter von 8,3 Jahren für die Frakturen der oberen Extremität. Es wurde dabei die Demineralisation im Anschluß an eine Fraktur während absoluter und relativer Immobilisation sowie der sich daran anschließenden Remobilisation fortlaufend gemessen und zwar in wöchentlichem Abstand gemäß den oben angegebenen Überlegungen.

Die Mineralsalzbestimmungen sowohl der gesunden wie der frakturierten Seite während eines Zeitraumes von 140 Tagen wurden dem Ausgangswert - gemessen am Tag des Unfalls und mit 100 % angenommen - gegenübergestellt.

Das zweite Kollektiv wurde entsprechend dem ersten mit einer Verummedikation, nämlich den Trinkampullen, behandelt. Hierbei handelte es sich um 65 Jungen

und Mädchen der Altersstufen 5 - 15 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 6,4 Jahren für Frakturen der unteren Extremität und einem Durchschnittsalter von 8,4 Jahren für die Frakturen der oberen Extremität. Es wurde auch hier die Demineralisation im Anschluß an die Fraktur während absoluter und relativer Immobilisation sowie der sich daran anschließender Remobilisation fortlaufend im wöchentlichen Abstand gemessen. Ebenso wurden die Mineralsalzbestimmungen sowohl der gesunden wie der frakturierten Seite während eines Zeitraumes von 140 Tagen dem Ausgangswert - gemessen am Tag des Unfalls und mit 100 % angenommen - gegenübergestellt.

Da es sich bei dieser Untersuchung bei beiden Kollektiven um den grundsätzlichen Ablauf einer Demineralisation während absoluter und relativer Ruhigstellung sowie der Remobilisation handelte, wurden Patienten beiderlei Geschlechtes der Altersstufen 5 - 15 Jahre zusammengefaßt.

IX. ERGEBNISSE

1. Mineralgehaltsbestimmung an unbehandelten Kindern

- a) An der unteren Extremität wurden insgesamt 913 Messungen an 35 Patienten mit einer absoluten Immobilisationszeit von 40 Tagen und einer relativen von 35 Tagen durchgeführt, an der oberen Extremität 729 Messungen an 36 Patienten. In dieser Gruppe schloß sich die Remobilisierung nach 45 Tagen vollständiger Immobilisation an, wohingegen bei Patienten mit Frakturen der unteren Extremität Belastungen ohne fixierenden Verband erst nach dem 75. Tag begonnen wurden. Wie in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt, ergaben sich bezüglich der Demineralisation nach Eintritt einer Fraktur während absoluter und relativer Immobilisation sowie der Remobilisation teils gleichartige, teils unterschiedliche Befunde an der unteren, oberen, verletzten und unverletzten Extremität:
- b) Sowohl an der unteren wie der oberen Extremität kommt es nach einer initialen leichten Zunahme des Mineralsalzgehaltes auch auf der unverletzten Seite zu einer Demineralisation, die - gemessen am Unterschenkel - ein Maximum von

gut 10 % und - gemessen am Unterarm - eines von gut 5 % erreicht.

Dem Ausgangswert vergleichbare Werte wurden an der unteren gesunden Extremität nach ca. 140 Tagen, an der oberen Extremität nach ca. 110 Tagen wieder erreicht.

- c) Die Demineralisation der verletzten Seite ist nach Beendigung der absoluten wie relativen Immobilisation an der unteren Extremität - und der alleinigen absoluten Immobilisation an der oberen Extremität noch nicht abgeschlossen. In beiden Skelettregionen wird das Maximum der Knochenentkalkung erst während der Remobilisationsphase erreicht - an der unteren Extremität um den 90. Tag mit einem Maximum von ca. 36 %, an der oberen Extremität um den 70. Tag mit einem Maximum von 17 %.

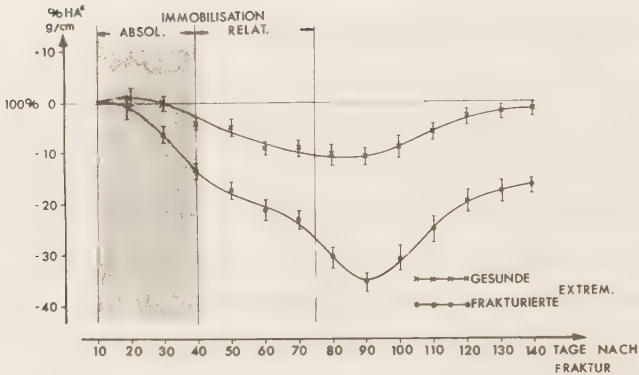


Abb.: 8

Ablauf posttraumatischer Demineralisation während absoluter und relativer Immobilisation sowie Remobilisationsphase. Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) für 5 - 15 jährige Jungen und Mädchen. (Durchschnittsalter 6,2 Jahre, $N = 35$, 913 Messungen). Behandlung mit Placebo. Dargestellt ist die prozentuale Hydroxylapatitmin- derung/cm Knochenlänge gegenüber dem Ausgangswert auf der unverletzten Seite (= 100 % + 1 Sigma) Meßort: distaler Unterschenkel im Drittelpunkt

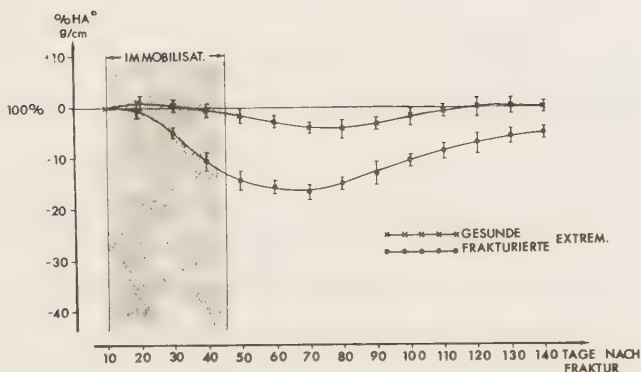


Abb.: 9
 Ablauf posttraumatischer Demineralisation während der absoluten Immobilisation sowie Remobilisationsphase. Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) für 5 - 15 jährige Jungen und Mädchen. (Durchschnittsalter 8,3 Jahre, N = 36, 729 Messeungen). Behandlung mit Placebo. Dargestellt ist die prozentuale Hydroxylapatitmin-
 derung/cm Knochenlänge gegenüber dem Ausgangswert auf der unverletzten Seite (= 100 % + 1 Sigma)
 Meßort: distaler Unterarm im Drittelpunkt

2. Mineralgehaltsbestimmung an behandelten Kindern

a) An der unteren Extremität wurden insgesamt 824 Messungen an 33 Patienten mit einer absoluten Immobilisationszeit von ebenfalls 40 Tagen und einer relativen von 35 Tagen durchgeführt, an der oberen Extremität 782 Einzelmessungen an 32 Patienten. Auch in dieser Gruppe schloß sich die Remobilisation nach 45 Tagen vollständiger Immobilisation an, wohingegen bei Patienten mit Frakturen der unteren Extremität Belastungen ohne fixierenden Verband erst nach 75 Tagen begonnen wurden.

Wie auf den Abbildungen 10 und 11 dargestellt, kommt es auch während der Behandlung bezüglich der Demineralisation nach Eintritt einer Fraktur während absoluter und relativer Immobilisation und Remobilisation teils zu gleichartigen aber auch teils zu unterschiedlichen Befunden an der unteren, oberen, verletzten und unverletzten Extremität:

b) Sowohl an der unteren wie der oberen Extremität kommt es hier zu einer initialen größeren Zunahme des Mineralsalzgehaltes auf der unverletzten Seite, gemessen an der unteren Extremität, von fast 5 %, gemessen an der oberen Extremität.

tät, von fast 3 %. Die danach einsetzende Demineralisation beträgt am Unterschenkel max. 6 % nach 75 Tagen, am Unterarm nach 65 Tagen nur ca. 1,5 % und läßt sich damit von Null nicht exakt unterscheiden.

Der Ausgangswert wurde an der unteren Extremität schon nach 120 Tagen erreicht, an der oberen Extremität schon nach 85 Tagen.

- c) Die Demineralisation der verletzten Seite ist nach Beendigung der absoluten wie relativen Immobilisation an der unteren Extremität - und der alleinigen absoluten Immobilisation an der oberen Extremität noch nicht abgeschlossen. In beiden Skelettregionen wird das Maximum der Knochenentkalkung zu Beginn der Remobilisationsphase erreicht - an der unteren Extremität um den 80. Tag, an der oberen Extremität um den 70. Tag.
- d) Das Ausmaß der Demineralisation beträgt in diesem Krankengut an der unteren Extremität maximal 20 % und an der oberen Extremität maximal 5 %.

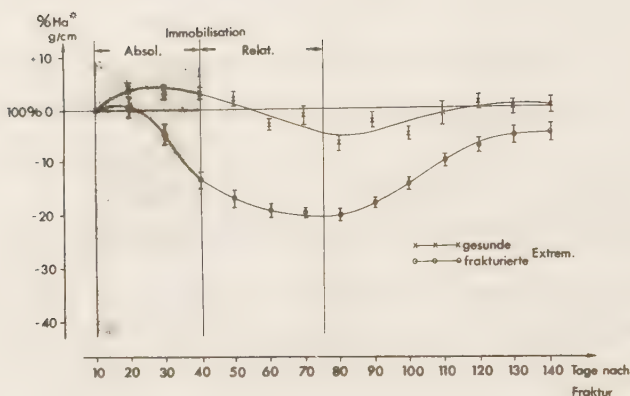


Abb.: 10

Ablauf posttraumatischer Demineralisation während absoluter und relativer Immobilisation sowie Remobilisationsphase. Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) für 5 - 15 jährige Jungen und Mädchen. (Durchschnittsalter 6,4 Jahre, $N = 33$, 824 Messungen). Behandlung mit Verum. Dargestellt ist die prozentuale Hydroxylapatitmin- derung/cm Knochenlänge gegenüber dem Ausgangswert auf der unverletzten Seite (= 100 % + 1 Sigma) Meßort: distaler Unterschenkel im Drittel- punkt

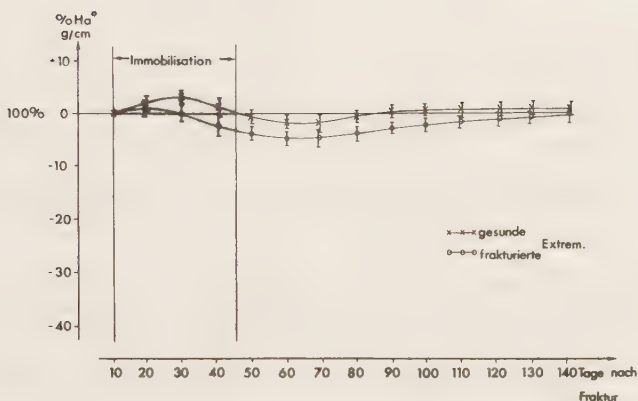


Abb.: 11

Ablauf posttraumatischer Demineralisation während der absoluten Immobilisation sowie Remobilisationsphase. Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) für 5 - 15 jährige Jungen und Mädchen. (Durchschnittsalter 8,4 Jahre, N = 39, 782 Messungen). Behandlung mit Verum.

Dargestellt ist die prozentuale Hydroxylapatitmin-
derung/cm Knochenlänge gegenüber dem Ausgangswert
auf der unverletzten Seite (= 100 % + 1 Sigma)

Meßort: distaler Unterarm im Drittelpunkt

Tab.: 2 MITTELWERTE UND EINFACHE STANDARDABWEICHUNG IN %

Fraktur nach	F 45 Arm		F 45 Bein		F 65 Arm		F 65 Bein	
	frakt. ges.		frakt. ges.		frakt. ges.		frakt. ges.	
10	Mittelw.	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Standard.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	Mittelw.	99,33	101,12	99,48	101,52	100,95	102,08	101,00
	Standard.	1,47	1,35	2,31	1,31	1,35	1,47	2,04
30	Mittelw.	94,97	100,52	93,82	100,01	100,04	102,98	95,64
	Standard.	0,87	0,86	1,78	1,21	1,63	1,24	2,33
40	Mittelw.	89,62	99,49	86,67	95,93	97,84	101,04	87,60
	Standard.	1,28	1,21	1,69	0,98	1,74	1,66	1,37
50	Mittelw.	86,05	97,87	83,02	94,86	96,27	99,51	83,06
	Standard.	2,09	1,19	1,72	1,72	1,28	1,31	1,92
60	Mittelw.	84,13	96,80	79,68	91,57	95,32	98,21	80,95
	Standard.	0,93	1,15	2,09	1,37	1,32	1,29	1,71
70	Mittelw.	83,62	95,89	77,26	91,68	95,47	97,83	80,21
	Standard.	1,32	1,02	1,98	1,83	1,59	1,87	0,86
80	Mittelw.	85,31	96,83	70,92	89,54	96,21	99,19	80,42
	Standard.	1,26	1,62	2,21	1,98	1,42	1,17	1,93
90	Mittelw.	87,10	97,52	65,37	89,36	96,85	100,82	82,03
	Standard.	1,07	1,43	2,32	1,76	0,87	1,34	1,10
100	Mittelw.	89,98	99,24	69,76	90,80	97,83	100,96	86,20
	Standard.	1,19	2,05	2,23	2,02	1,19	0,97	2,12
110	Mittelw.	91,76	99,32	75,58	94,41	98,18	101,02	90,54
	Standard.	1,47	1,05	2,47	1,74	1,12	1,48	1,76
120	Mittelw.	92,89	99,72	80,32	97,30	98,85	101,08	93,45
	Standard.	1,89	1,69	2,09	1,93	1,20	1,39	1,60
130	Mittelw.	94,93	100,32	81,73	98,24	99,32	101,29	95,73
	Standard.	1,53	1,74	2,65	1,19	1,09	1,21	2,23
140	Mittelw.	95,27	100,03	82,43	98,72	99,14	101,20	95,73
	Standard.	1,21	0,97	1,63	1,12	1,23	1,02	2,44

3. Statistische Auswertung⁴

In einer multifaktoriellen Varianzanalyse wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen aller unter der Therapie mit Verum gemessenen Werte denjenigen der Placebo-Therapie gegenübergestellt.

Mit Ausnahme des 50. Tages nach der Fraktur ergaben sich für den gesamten Beobachtungszeitraum an beiden Extremitäten für die verletzte und unverletzte Seite signifikante ($p < 0,05$, 1 mal; $p < 0,01$, 4 mal) bis überwiegend hochsignifikante ($p < 0,001$, 46 mal) Unterschiede zwischen Verum- und der Placebo-Gruppe.

⁴ Die statistischen Beratungen und Auswertungen wurden freundlicherweise von Herrn Dipl. Math. M. Zock vom Institut für Medizinische Statistik und Datenverarbeitung der Technischen Universität Rechts der Isar, München und Herrn Dipl.-Ing. Schulz, Institut für Biometrie und Statistik der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt.

Tabelle 3 Signifikanzen (t-Test)

Tage nach Fraktur	Arm		Bein	
	frakt.	ges.	frakt.	ges.
20	4.74***	2.78**	2.88**	10.21***
30	15.84***	9.35***	3.60***	9.34***
40	21.81***	4.35***	2.49*	14.88***
50	24.63***	5.38***	0.09 n.s.	18.06***
60	40.11***	4.73***	2.74**	16.06***
70	33.29***	5.50***	8.06***	15.20***
80	33.33***	6.92***	18.89***	16.68***
90	41.14***	9.82***	38.12***	18.77***
100	27.26***	4.50***	31.20***	9.56***
110	20.38***	5.40***	28.88***	9.81***
120	15.73***	3.65***	29.11***	8.59***
130	13.76***	2.69**	23.61***	4.39***
140	15.05***	4.81***	26.28***	5.30***

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

4. Vergleichende Ergebnisse Verum - Placebo - Behandlung

Die densitometrischen Untersuchungsergebnisse lassen in Abhängigkeit von Lokalisation, Immobilisationsdauer und durchgeführter medikamentöser Therapie (Verum bzw. Placebo) zum Teil deutliche Unterschiede in Ausmaß und Ablauf der posttraumatischen Demineralisation erkennen:

- a) An unterer wie oberer Extremität erreicht die Demineralisation der verletzten Seite mehr als das dreifache Ausmaß der unverletzten.

Tabelle 4

	Demineralisation % HA* g/cm				Differenz der Mittelwerte mit Signifikanz Verum/Placebo 80 Tage nach Fraktur
	Tage nach Frakt.	Plac.	Tage nach Frakt.	Verum	
<u>unt. Extr.</u>					
es. Seite	80	11%	80	6%	16,68p < 0,001
rakt.	90	36%	75	20%	18,89p < 0,001
<u>obere Extr.</u>					
es. Seite	80	5%	65	1,5%	6,92p < 0,001
rakt.	70	17%	65	5%	33,33p < 0,001

Legende: Vergleichende Gegenüberstellung der maximalen Demineralisationen unter Verum bzw. Placebobehandlung an unterer und oberer Extremität mit Berücksichtigung der Signifikanzen.

* Hydroxylapatit

Der in Tabelle 4 aufgezeigte Faktor für das Ausmaß der Demineralisation im Vergleich zur gesunden und frakturierten Extremität beträgt demnach 3,27 bzw. 3,4. Es wird dadurch deutlich, daß auch die Teilimmobilisation an der gesunden Seite nicht ohne Folgen bleibt.

- b) Durch die medikamentöse Therapie läßt sich eine geringere Demineralisation von 20 % gegenüber maximal 36 % (untere frakturierte Extremität $\hat{=}$ 55,6 %) bzw. 5 % gegenüber 17 % (obere frakturierte Extremität $\hat{=}$ 29,4 %) erreichen. Diese Unterschiede sind signifikant ($p < 0,001$). Damit wird ein stärkerer Effekt an der oberen Extremität offenbar. Die unterschiedlichen Mineralsalzverminderungen an verletzter und unverletzter Extremität bleiben aber in ihrer Relation annähernd erhalten (Faktor 3,33).
- c) Unter der peroralen Therapie kann an unteren und oberen Extremitäten nicht nur das Ausmaß der Demineralisation vermindert, sondern auch die Restitution, d.h. die Remineralisation beschleunigt werden. Vergleicht man dabei die prozentualen Mineralsalzverluste am 140. Tage nach Fraktur, so kommt dies deutlich zum Ausdruck, wie die Tabelle Nr. 5 zeigt.

Tabelle 5

	Demineralisation % HA* g/cm 140 Tage nach der Fraktur	
	Placebo	Verum
<u>untere Extremität</u>		
frakturiert	17,57 %	4,27 %
gesund	1,28 %	0,00 %
<u>obere Extremität</u>		
frakturiert	4,73 %	0,26 %
gesund	0,00 %	0,00 %

Legende: Vergleich der prozentualen Mineralsalzverluste frakturierter und gesunder unterer und oberer Extremitäten 140 Tage nach Fraktur.

* Hydroxylapatit

X. DISKUSSION

Die in dieser Arbeit gewonnenen absorptiometrischen Untersuchungsergebnisse lassen in Abhängigkeit von Lokalisation, Immobilisationsdauer und durchgeführter medikamentöser Therapie zum Teil deutliche Unterschiede in Ausmaß und Ablauf der posttraumatischen Demineralisation erkennen:

- 1) In allen Kollektiven tritt übereinstimmend an verletzter wie unverletzter Extremität ein Mineralsalzverlust im Verhältnis von ca. 3:1 ein. Ist diese Reaktion als Folge einer Teilimmobilisation der gesunden unteren Extremität (6 Wochen ohne statische Belastung) noch verständlich, so kann dieser Effekt an der oberen - jetzt eventuell sogar mehrbelasteten Extremität - prinzipiell nicht erklärt werden. Eine reflektorische Reaktion ist rein hypothetisch. Allerdings beträgt die Minderung an der oberen gesunden Extremität nur knapp die Hälfte der gesunden unteren.
- 2) Dreißig Tage nach Beginn einer Inaktivierung lassen sich Demineralisationen an allen Gliedmaßen sicher nachweisen. Sie nehmen schnell zu und erreichen ihr Maximum interessanterweise zu einem Zeitpunkt (obere Extremität 70 Tage, untere Extremität 90 Tage), an dem die absolute Immobi-

sation seit 25 Tagen (Arm) bzw. 50 Tagen (Bein) beendet ist. Danach scheint ein durch Inaktivität einmal induzierter Knochenabbau anschließend autonom über den Beginn der Remobilisation hinaus abzulaufen, bis zunehmende mechanische Impulse und Verstärkung piezoelektrischer Potentiale eine positive Bilanz der Osteogenese ermöglichen, die zur langsamen Recalcifizierung führt. Der Mechanismus, der nach Beendigung der relativen Immobilisation am Bein, die immerhin statische Belastung erlaubt, zur weiteren Entkalkung führt, ist unklar.

- 3) Aus differierenden Ruhigstellungszeiten resultieren unterschiedliche Demineralisationsgrade an unteren und oberen Extremitäten. Obwohl die Immobilisationsdauer der oberen Gliedmaße 60 % der unteren beträgt, weist sie eine Kalksalzminderung von nur 47 % der unteren auf. Gründe dafür liegen in Verletzungsart und Ruhigstellung, die am Arm mehr Möglichkeiten zu isotoner und isometrischer Muskelarbeit geben und normale Bewegungsabläufe zu einem früheren Zeitpunkt wieder zulassen. Am Bein fällt zudem die den sonst höheren Mineralgehalt bedingende statische Belastung fort. Der geringere Entkalkungsgrad an der oberen Extremität auf der unverletzten Seite (45 % der unteren) ist entsprechend auf die umfangreichere posttraumatische Funktion zurückzuführen.

- 4) Nach Beendigung der absoluten und der relativen Immobilisation an der unteren bzw. nur der absoluten Ruhigstellung an der oberen Extremität treten - am Bein ausgeprägter - weitere Knochenmineralverluste ein, deren Ursache unklar ist.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 140 Tagen beträgt die Demineralisation an der unteren Gliedmaße 17 % (initial 36 %) bzw. 6 % (initial 17 %) an der oberen. Das heißt, daß die Mineralsalzverluste am Arm zwar bis zu einem Drittel, am Bein bis auf die Hälfte ausgeglichen sind, daß aber die Remineralisation an der tragenden Extremität - bezogen auf ihren Absolutwert - insgesamt schneller abläuft, was auf die zunehmende statische Belastung zurückgeführt werden kann.

- 5) Unter der peroralen Kalzium-Vitamin-D2-Phosphat-Therapie läßt sich eine geringere Demineralisation von 20 % gegenüber maximal 36 % (untere frakturierte Extremität) bzw. 5 % gegenüber 17 % (obere frakturierte Extremität) erreichen. Dieser Effekt ist grundsätzlich auch an den unverletzten Gliedmaßen nachweisbar, die zusätzlich einen initialen Anstieg des Mineralsalzgehaltes aufweisen (Abb.9 und 11). Für das letztere ist die Ursache nicht in einer besseren oder umfangreicheren Extremitätenfunktion die-

ser Kollektive zu suchen, sondern kann vielmehr auf die Kombination von Restfunktion und medikamentöser Behandlung mit ihrem oben genannten Wirkungsmechanismus zurückgeführt werden.

- 6) Wie die Mineralwerte am Ende des Beobachtungszeitraumes von 140 Tagen zeigen, ist es durch kombinierte perorale Kalzium-, Vitamin D 2- und Phosphatgaben darüber hinaus möglich, auch die Restitution d.h. die Remineralisation zu beschleunigen. Diese Wirkung kommt dadurch zustande, daß ein weiteres Absinken des Hydroxylapatitgehaltes nach Beendigung der Immobilisationsphase, wie es besonders an der unteren Extremität deutlich wird (Abb. 8 und 9), vermieden werden kann. Wird weiter während der Remobilisation ein vermehrter Bedarf des Gesamtskelettes an Phosphat und Kalzium angenommen, der auch eine zum Teil fortschreitende Demineralisation erklären würde, so erscheint durch Zufuhr von Kalzium und Phosphaten bei ausreichender Bereitstellung von Vitamin D eine vermehrte Osteoidmineralisation möglich.
- 7) Auf Grund obiger Ergebnisse hat sich die orale Gabe einer Kalzium-Vitamin-D-2-Phosphat-Kombination als eine erfolgversprechende Behandlung erwiesen. Diese Auffassung stimmt mit der Forderung von HEANEY (1969) überein, daß eine hohe orale Kalziumzufuhr der Grundstein jeder therapeutischen Maßnahme sein muß. Aber

nicht nur die Kalziumzufuhr ist wichtig, sondern man muß vielmehr davon ausgehen, daß Kalziumionen, Monohydrogenphosphat und zyklisches AMP als intrazelluläre oder "second messengers" bei der Wirkung von Calcitonin, PTH und der aktiven Vitamin D Metaboliten fungieren. Hierbei dürfte jede der genannten Substanzen die Konzentration und Verteilung der anderen beeinflussen und die Zellaktivierung durch die verschiedenen Hormone davon abhängen, daß jedes eine besondere Kombination der "second messengers" bewirkt, die wiederum - entweder unabhängig oder gemeinsam - als Aktivatoren oder Hemmer zellulärer Prozesse fungieren. Bei chronischem Vitamin D Mangel ist die Zahl der Osteoblasten nahezu normal, Form und Färbetechnik lassen aber vermuten, daß ihre Aktivität stark vermindert ist. Vitamin D Zufuhr steigert eindeutig die Aktivität vorhandener Osteoklasten und Osteoblasten. Eine bis dahin verminderte Osteoidmineralisation wird durch Vitamin D Gaben auch bei unverändertem oder gar verringertem Kalzium-Phosphat-Ionenprodukt wieder in Gang gesetzt. Bei der Osteomalazie führen Gaben von Vitamin D zu einer normalen Verkalkungsfront, während systemische Gaben von Kalzium und Phosphat eine diffuse fleckige Mineralisation des Osteoids hervorrufen. Daraus läßt sich ableiten, daß 1,25 DHCC oder ein anderer Vitamin D

Metabolit direkt oder indirekt auf die Knochenzellen wirkt, die die Einleitung der Knochenmineralisation kontrollieren, die Osteozyten, indem es ihre Ansprechbarkeit auf Parathormon ändert. Ohne die D-Hormone ist die regulative Funktion des Knochens auch in Abwesenheit adäquater Mineralmengen und des Parathormons vermindert.

Unter diesen Aspekten wie schon oben erwähnt, erscheint eine Therapie mit isolierten Gaben von Kalzium Vitamin D oder Phosphaten weniger sinnvoll, wie auch die teils widersprüchlichen oder mäßigen Ergebnisse oder auch die Mißerfolge bisheriger Versuche verständlich machen. Um nun einer vermehrten Kalziumausscheidung zu begegnen, muß also

- a) eine hohe Kalziumkonzentration im Darmlumen zu erreichen versucht werden
- b) ein optimales Verhältnis von Kalzium zu Phosphat gewählt werden
- c) Vitamin D zur Synthetisierung des zur Resorption unerläßlichen Trägerproteins zugeführt werden.

Werden die obengenannten Punkte jedoch nicht beachtet, so kommt es zweifelsohne zur Erniedrigung des verwertbaren Kalziums, zur Störung des während der Immobilisation anfälligen Kalzium-Phosphat-Gleichgewichtes. Dann muß zur Aufrechterhaltung der Homöostase das notwendige Kalzium durch Abbau aus dem Skelett ge-

wonnen werden. Aus diesem Mißverhältnis heraus zwischen Kalziumverlusten und intestinaler Kalziumresorption ergibt sich eine negative Kalziumbilanz, die bei längerem Anhalten unweigerlich zu einer Entkalzifizierung der betroffenen Extremität und später des gesamten Skelettes führt. Damit wird per definitionem das Knochengerüst osteoporotisch.

Mit Nebenwirkungen war nicht zu rechnen, da BOYCE et al. (1959) keine Anhaltspunkte dafür fand, daß hohe orale Kalziumgaben (2000 mg/die) einen signifikanten Einfluß auf die Zusammensetzung des Harns bei gesunden Probanden hätte. Außerdem fanden COHN et al. (1971), daß die Zunahme der Kalziurie bei sehr kalziumreicher Ernährung durchschnittlich nur etwa 70 mg/die betrug. Nach KROOK et al. (1972) führt eine Kalziumsubstitution, verglichen mit den normalen Ausgangswerten, zu keiner signifikanten Änderung der Harnwerte. In der bereits erwähnten Arbeit berichten COHN et al. (1971), daß bei Tagesdosen von 2500 mg Kalzium zu jedem Zeitpunkt der Kontroll- und Versuchsperiode die Konzentration des Gesamtkalziums im Serum im Normbereich von 4,5 - 5 mval lagen. In der Studie von KROOK et al. (1972) wurde keine signifikante Änderung des Serumkalziumspiegels nach sechsmonatiger Kalziumsubstitution festgestellt.

Aus diesen Überlegungen heraus sind die positiven Ergebnisse und der initiale Anstieg des Hydroxylapatits bei Therapiebeginn wohl zu erklären.

Damit ergibt sich neben frühzeitiger Remobilisierung und physiotherapeutischen Maßnahmen eine weitere Möglichkeit, immobilisationsbedingte posttraumatische Demineralisationen in ihrem Ausmaß zu begrenzen.

XI. ZUSAMMENFASSUNG

In einer randomisierten Doppelblindstudie an 135 ambulanten und stationären kindlichen Patienten der Altersgruppen 5 - 15 Jahre mit Frakturen der oberen und unteren Extremitäten wurden Ausmaß und Ablauf der immobilisationsbedingten posttraumatischen Knochendemineralisation sowie ihre medikamentöse Beeinflußbarkeit untersucht.

Der Hydroxylapatitgehalt wurde mit einem Profils Scanner nach dem Prinzip der Absorption monochromatischer Gammastrahlen (^{125}J , ^{241}Am) durch Materie bestimmt.

An den unverletzten unteren und oberen Extremitäten ist die Immobilisation durch eine leichte initiale Erhöhung des Mineralsalzgehaltes sowie eine anschließende Demineralisation gekennzeichnet, die am distalen Unterarm fünf Prozent nicht überschreitet, dagegen am distalen Unterschenkel nahezu 11 % erreicht. Normalwerte werden nach ca. 140 Tagen (untere Extremität) bzw. rund 110 Tagen (obere Extremität) wieder erreicht.

15 - 20 Tage nach Eintritt einer Fraktur wird bereits

eine Mineralsalzminderung an verletzten unteren wie oberen Extremitäten meßbar, die nach Beendigung der Immobilisation am distalen Unterschenkel erst 90 Tage nach Eintritt der Fraktur mit -36%, am distalen Unterarm nach 70 Tagen nach Eintritt der Fraktur mit -18% ihr Maximum erreicht.

Unter der oralen Behandlung mit einer Kalzium-Vitamin-D-2-Phosphat-Kombination (FRUBIASE-CALCIUM-FORTE-TRINK-AMPULLEN) wurde im Vergleich zu Placebo eine wesentlich geringere Demineralisation frakturierter und immobilisierter Extremitäten nachgewiesen. Die Remineralisation nach Beendigung der Immobilisation erfolgte schneller. Darüberhinaus fand sich an den gesunden, infolge Bettlägrigkeit aber teilweise immobilisierten Extremitäten eine gegenüber der frakturierten Seite geringere Demineralisation, die ebenfalls therapeutisch beeinflußt werden konnte.

Die dargelegten Ergebnisse basierten auf insgesamt 3.248 densitometrischen Einzelmessungen über einen Zeitraum von 140 Tagen. Die Wirkung der Kalzium-Vitamin-D-2-Phosphat-Kombination erwies sich im Vergleich zu Placebo an verletzter und unverletzter Extremität als statistisch signifikant ($p < 0,05$) bis hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die verabreichten Präparate wurden von den Kindern gerne eingenommen. Unverträglichkeitserscheinungen oder klinische manifeste Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- ADLER, C.P.: Störungen der Funktion des Knochens. In Sandritter, W. und Beneke, G., Allgemeine Pathologie. F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1974), 676 - 698.
- ALBRIGHT, F.,
REIFENSTEIN, E.C.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams and Wilkins, Baltimore (1948).
- ALLGÖWER, M.: Allgemeine und spezielle Chirurgie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1973), 378 - 386.
- ASHER,
SLEDGE,
GLIMCHER,
Die Wirkung anorganischen Orthophosphats auf die Bildungs- und Abbau-geschwindigkeit des Kollagens in Gewebekulturen des Knochens und des Knorpels.
J. clin. Endocr. 38, (1974), 376 - 389,
Berichte der Physiologie 779, Heft 3 (1976).
- BASSETT, C.A.L.: Biologic significance of piezoelectricity. Calcif. Tiss. Res. 5, (1970), 252
- BELANGER, L.F.,
ROBICHON, J.,
MIGICOVSKY, B.
et al.: Resorption without osteoclasts (Osteolysis). Mechanism of hard tissue destruction. Ed. R.F. Sognnaes American Association for the Advancement of Science, Washington, (1965), 531.

- BERNICK, S.: Histochemical study of bone in gonadectomized rats. *Calcif. Tiss. Res.* 1, (1968), 170 - 182.
- BORDIER, P.J.,
TUN CHOT, S.: Histological aspect of bone remodeling with special reference to the effects of parathyroid hormone and vitamine D.
In: *Proc. Inst. Symposium on clinical Aspects of Metabolic Bone Disease*, (1972).
- BOYCE, W.H.,
STANTON KING, J.: Effects of high calcium intakes on urine in Human Beings. *Federation Proceedings* 18, (1959), 1102.
- BRICKMAN et al.: zitiert nach DE LUCA a.a.O.
- BUDDECKE, E.: *Grundriß der Biochemie.*
Walter Gruyter und Co., Berlin (1971).
- CAMERON, D.,
SORENSEN, A.: *Clin. Orthop.* 26, (1963), 199
- CHLUD, Therapie der Osteoporose
Therapiewoche, Heft 34 (1974).
- COHN, S.H.,
DOMBROWSKI, C.S.,
HAUSER, W.,
KLOPPER, J.,
ATKINS, J.: Effects of porcine calcitonin on calcium metabolism in osteoporosis.
J. clin. Endocr. 33, (1971), 719

- COHN, S.,
DOMBROWSKI, C.,
HAUSER, W.,
ATKINS H.L.: High calcium diet and the parameters of calcium metabolism in osteoporoses. Amer. J. Clin. Nutr. 21, (1968), 1246.
- COLLINS, D.H.: PATHOLOGY of bone.
Butterworth, London (1966).
- CRAMER, C.F.: Progress and rate of absorption of radiophosphorus through the intestinal tract of rats.
Canad. J. Biochem. 39, (1961), 499.
- DAMBACHER, M.A.,
STEIGER, U.,
HAAS, H.G.: Osteoporose, neue Aspekte der Pathophysiologie und der Therapie.
Med. Klin. 66, (1971), 33.
- DAMBACHER, M.A.,
HUG, J., LAH, A.J.,
HAAS, H.G.: Aktuelle Probleme der medikamentösen Osteoporosetherapie.
Therapiewoche 24, (1974), 3463.
- DE LUCA, H.F.: The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D.
The American J. Med. 58, 1, (1975), 39 - 47.
- DE LUCA, H.F.: Neue Erkenntnisse über den Vitamin D-Stoffwechsel.
Triangel Band 12, Nr. 3, (1974).
- DUDL, R.J. et al.: Evaluation of intravenous calcium as therapy for osteoporosis.
Amer. J. Med. 55, (1973), 631.

- EGER, W.: Pathologische Anatomie der Osteoporose unter besonderer Berücksichtigung der Mineralstoffwechselvorgänge im Knochengewebe.
Ref.: Kongreß für Innere Medizin LX 1 (1966), 533 - 568. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 71, (1965), 33.
- EICHLER, J.: Inaktivitätsosteoporose.
Akt. Orthop. 3, (1970).
- ENGERT, J.: Immobilisationsosteoporose im Kindesalter. Fortschr. Med. 93, (1975), 1151 - 1152.
- FLEISCH, H.: Role of nucleation and inhibition of calcification.
Clin. Orthop. 32, (1964), 170 - 172.
- GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1971), 370 - 374.
- GLIMCHER, M.J.: Molecular biology of mineralized tissues with particular reference of bone.
Rev. Med. Phys. (1959).
- HAAS, H.G.: Osteoporose und Calciumstoffwechsel.
Sonderdruck aus Panorama Febr. 1964.
- HAAS, H.G.: Knochenstoffwechsel- und Parathyreoidea-Erkrankungen.
Thieme-Verlag Stuttgart, (1966).

- HAAS, H.G., Osteomalacia: Metabolic and
MÜLLER, J., quantitative histologic studies.
SCHENK, R.K.: Clin. Orthop. 53, (1967), 213.
- HARKNESS, R.D.: Biological function of collagen.
Biol. Rev. 36, (1961), 399
- HEANEY, R.P., Skeletal renewal and metabolic bone
HARRIS, W.H.: disease. N. Engl. J. Med. 280,
(1969), 303.
- HIOCO, D.: Physiopathologie und Therapie der
Osteoporose. Deutsche Med. Wochen-
schrift. Sonderdruck Juni 1966, Nr. 23,
1079 - 1083.
- JESSERER, H.: Die Involutionsosteoporose.
Zeitschr. Rheumaforsch. 12, (1953),
261.
- JESSERER, H.: Knochenkrankheiten.
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin-
Wien (1971).
- JESSERER, H.: Die präsenile und die senile Involu-
tionsosteoporose.
Documenta theumatologica-Geigy Nr. 8
(1955).
- JESSERER, H.: Klinische Formen der Osteoporose und
ihre prognostische-therapeutische
Bewertung.
Therapiewoche Heft 34, (1974), 1 - 7.

- JOWSEY, J.,
KELLY,
HOFFMAN, D.L.: Effect of combined therapy with
sodium fluoride, vitamin D and
calcium in osteoporosis.
Amer. J. Med. 53, (1972), 43.
- JOWSEY, J.,
RIGGS, B.L.: Zur Behandlung der Osteoporose.
Medizin 19, (1973), 9.
- JOWSEY, J.: Die mikroradiographische Beurteilung
der Knochenstruktur.
Triangel Bd. 12, Nr. 3 (1974).
- KROKOWSKI, E.: Osteoporoseschmerz und Röntgenbefund
Dtsch. med. J. 16, (1965), 393.
- KROKOWSKI, E.,
FRICKE, M.: Sozialmedizinische Bedeutung und
restabilisierende Therapie der
Osteoporose. Münchner Med. Wochen-
schrift Nr. 44 (1975), 1775 - 1778.
- KROKOWSKI, E.,
FALCK, J.,
KRASTEL, Rekalzifizierende Therapie der
Osteoporose. Therap. Gegenw. 111,
(1972), 1396.
- KROOK, LUTWAK,
WAHLEN, HENRIKSON, Human periodontal disease morphology
and response to calciumtherapy.
LESSER, URIS,: Cornell Veterin. 62, (1972), 32.
- KÜNTSCHER, G.: Die biologischen Gesetze der Knochen
bruchheilung.
Der Chirurg 1961.

- LAURITZEN, CH.: Pathogenese und Therapie der Osteoporose. Gynäk. Rdsch. 5, (1968), 161.
- MACH, J.: Die Inaktivitätsosteoporose.
Berlin, VEB, Volk und Gesundheit
(1971).
- NEUMAN, W.F.,
NEUMAN, M.W.: Emerging concepts of the structure
and metabolic functions of bone.
Amer. J. Med. (1957).
- NORDIN, B.E.C.: Clinical significance and patho-
genesis of osteoporosis.
Br. Med. J. 1, (1971), 571.
- NORDIN, B.E.C.,
PEACOCK, M.: Role of kidney in regulation of
plasmacalcium.
Lancet 2, (1969), 1280.
- RASMUSSEN, H.,
BORDIER, P.: Bone cells, mineral homeostasis and
skeletal remodeling.
Williams and Wilkins, Baltimore
(1974/1975).
- RIGGS, B.L.,
JOWSEY, J.,
GOLDSMITH, R.,
KELLY, P.,
HOFFMAN, D.,
ARNAUD, Short- and long-term effects of
estrogen and synthetic anabolic
hormone in postmenopausal osteoporo-
sis. J. Clin. Invest. 51, (1972),
1659.
- SANDRITTER, W.: Histopathologie.
Schattauer-Verlag, Stuttgart -
New York (1973).

- UEHLINGER, F.: Pathologische Anatomie und Pathogenese der Osteoporose.
Therapiewoche 34, (1974), 3460 - 3477.
- VITTALI, H.P.: Knochenerkrankungen, Histologie und Klinik.
Sandoz Monographien, Nürnberg 1970.
- WALLRAFF, J.: Leitfaden der Histologie des Menschen.
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1967.
- WILLENBOCKEL, V.: Zur Physiologie und Pathologie des Phosphatstoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung der Phosphatverbindungen des kindlichen Blutes.
Beiheft zum Archiv für Kinderheilkunde 60. Heft (1969).
- WILLERT, H.G.: Immobilisationsosteoporose.
Melsunger med. Mitt. 40, (1966), 123.
- WOLFF, J.: Über die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum. Arch. path. Anat. 155 (1884) 256-315

LEBENS LAUF

Am 23. Juni 1947 wurde ich als zweiter Sohn meiner Eltern Hans und Helga Adelt, geborene Zilian in Kempten geboren. Ich besuchte dort noch die beiden ersten Klassen der Volksschule um dann im Jahre 1956 mit meinen Eltern nach Waldkraiburg zu übersiedeln. 1960 besuchte ich die Staatliche Mittelschule für Knaben und Mädchen und wechselte dann abermals im Jahre 1961 den Wohnsitz nach München.

Hier erhielt ich im Jahre 1965 die Mittlere-Reife, besuchte die sogenannte Übergangsklasse und schulte mich dann in dem Rupprecht-Gymnasium im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig ein. In dieser Schule erhielt ich dann im Jahre 1969 das Zeugnis der Reife.

Von 1970 an studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München Humanmedizin; im Jahre 1976 absolvierte ich das Staatsexamen.

Vom 1. August 1976 bis 31. Januar 1977 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit auf der chirurgischen Abteilung im Kreiskrankenhaus Mindelheim und vom 1. Februar 1977 bis 31. Juli 1977 auf der internistischen Abteilung im St.-Josef-Krankenhaus Buchloe ab.

Vom 1. August 1977 bis 31. September 1977 arbeitete ich in der Praxis von Herrn Dr. Roth in Buchloe und vom 1. Oktober 1977 an führte ich im sogenannten Witwenvierteljahr die Landpraxis des verstorbenen Dr. Weiß sen. in Schongau.

